

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 31/19, 31/215, 31/357, 31/381, 31/4025, 31/4155, 31/4178, 31/427, 31/404, 31/44, 31/40, 31/445, 31/535, C07D 207/48, 207/327, 209/08, 213/75, 277/52, 277/44, 277/56, 295/08, 333/38, 333/34, 409/12, 405/04, 333/68, 409/06, 409/14, 333/40, 333/18, 333/36, 409/04, 417/12, 333/24, 417/04, 333/54, 319/06, 493/08</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/30683  (43) 国際公開日 2000年6月2日(02.06.00)</p>
		<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/06317  (22) 国際出願日 1999年11月12日(12.11.99)  (30) 優先権データ 特願平10/329862 1998年11月19日(19.11.98) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI &amp; CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)  (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 矢上達郎(YAGAMI, Tatsuro)[JP/JP] 〒563-0033 大阪府池田市住吉1-12-14-106 Osaka, (JP) 本摩恒利(HONMA, Tsunetoshi)[JP/JP] 〒630-0239 奈良県生駒市青山台117-42 Nara, (JP) 勝浦五郎(KATSUURA, Goro)[JP/JP] 〒528-0005 滋賀県甲賀郡水口町水口614-30 Shiga, (JP) (74) 代理人 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.) 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鶯洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 特許部 Osaka, (JP)</p>
<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title: PREVENTIVES AND/OR REMEDIES FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES CONTAINING COMPOUNDS HAVING TXA<sub>2</sub> RECEPTOR ANTAGONISM AND/OR TXA<sub>2</sub> SYNTHASE INHIBITORY EFFECT  (54)発明の名称 TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および/またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物を含有する中枢神経系疾患予防 および/または治療剤  (57) Abstract Compounds having TXA<sub>2</sub> antagonism and/or a TXA<sub>2</sub> synthase inhibitory effect, prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts of the same or hydrates of the same, which show effects of inhibiting nerve cell denaturation caused by amyloid <math>\beta</math> protein and nerve cell death caused by axonotmesis, are useful as preventives and/or remedies for central nervous system diseases, preventives and/or remedies for nerve degeneration diseases, nerve cell denaturation inhibitors, amyloid <math>\beta</math> protein-induced nerve cell denaturation inhibitors, nerve cell death inhibitors, axonotmesis-induced nerve cell death inhibitors and, in particular, preventives and/or remedies for dementia of Alzheimer type.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および／またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物は、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性や軸索切断による神経細胞死に対して抑制作用を示し、中枢神経系疾患予防および／または治療剤、神経変性疾患予防および／または治療剤、神経細胞変性に対する抑制剤、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性に対する抑制剤、神経細胞死に対する抑制剤、軸索切断による神経細胞死に対する抑制剤、特に、アルツハイマー型痴呆症予防および／または治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	L1 リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファン	GH ガーナ	MC モナコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドバ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MG モダガスカル	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	共和国	TM トルコメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	IN インド	US 米国
CM カメルーン	IS アイスランド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IT イタリア	NE ニジェール	VN ベトナム
CR コスタ・リカ	JP 日本	NL オランダ	YU ユーゴースラビア
CU キューバ	KE ケニア	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KG キルギスタン	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KP 北朝鮮	PL ポーランド	
DE ドイツ	KR 韓国	PT ポルトガル	
DK デンマーク		RO ルーマニア	

## 明細書

T X A<sub>2</sub>受容体拮抗作用および／またはT X A<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物を含有する中枢神経系疾患予防および／または治療剤

5

## 技術分野

本発明は、トロンボキサンA<sub>2</sub>（以下、T X A<sub>2</sub>と言う）受容体拮抗作用および／またはT X A<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する中枢神  
10 経系疾患予防および／または治療剤、神経変性疾患予防および／または治療剤、アルツハイマー型痴呆症予防および／または治療剤、神経細胞変性に対する抑制剤、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性に対する抑制剤、神経細胞死に対する抑制剤、および軸索切断による神経細胞死に対する抑制剤に関する。

## 15 背景技術

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等に代表される神経変性疾患は中枢神経系疾患であり、神経細胞変性に起因する運動機能・中枢神経機能の低下によると考えられる。これらの神経変性疾患である中枢神経系疾患は、難治性のものが多く、効果的な予防剤、治療剤は現在のところ見つかっていない。

20 特に、現在、大きな社会問題となっているアルツハイマー型痴呆症は、主に老年期に見られる神経細胞の変性・脱落を伴う痴呆症として近年注目を集めている。その患者数の増加に伴い、該疾患の予防・治療を目的とする薬剤の開発が活発に進められているが、現段階では根本的な治療剤の開発までは至っていない。

アルツハイマー型痴呆症患者の脳組織には老人斑や神経原纖維変化等の蓄積が  
25 観測されており、それらが、アルツハイマー型痴呆症の発病・進展の原因として挙げられている。老人斑にはアミロイドβ蛋白質の沈着がみられることから、ア

ルツハイマー型痴呆症はアミロイド $\beta$ 蛋白質の沈着から凝集、さらに老人斑形成が主因であるとの説が有力である。

J. Neurol. 1236, 1989, pp. 80-84には、アルツハイマー病患者において、プロスタグランジンD<sub>2</sub>（以下、PGD<sub>2</sub>と言う）が増加していること5が報告されているが、どのように発病に関与しているかは明らかにされていない。さらに、Neurosci. Res. Sup. 22, 1998, S322には、PGI<sub>2</sub>誘導体が神経細胞保護作用のあることが報告されており、Neuropharmacol. 36(8), 1997, pp. 1023-1030には、プロスタグランジンE<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)誘導体が神経細胞保護作用のあることが報告10されているが、それらの機構については不明である。また、アルツハイマー病患者においてTXA<sub>2</sub>が増加している等の報告はなく、TXA<sub>2</sub>とアルツハイマー型痴呆症との関連を示唆する文献もない。

本発明に関する化合物の一部はTXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤として有用であることが15知られている (WO 99/15502、特公平5-79060)。

また、本発明に関する化合物の一部はPGD<sub>2</sub>受容体拮抗剤としても有用であることが知られている (WO 99/15502、WO 97/00853)。

しかしながら、上記明細書には、本発明に関する化合物が、中枢神経系疾患治療剤、神経変性疾患治療剤、アルツハイマー型痴呆症治療剤、神経細胞変性に対する抑制剤、アミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞変性に対する抑制剤、神経細胞死に対する抑制剤、および軸索切断による神経細胞死に対する抑制剤として有用であることについては、何ら開示されていない。

現在、アルツハイマー型痴呆症治療剤としては、テトラヒドロアミノアクリジン、塩酸ドネペシルなどが知られている。これらの薬剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と呼ばれ、アルツハイマー型痴呆症の脳におけるアセチルコリン含

量の減少というコリン説に基づく治療剤である。しかし、アセチルコリン系の変化は、アルツハイマー型痴呆症の増悪因子であっても原因とは考えられていない。また、タクリンによる治療においては、肝機能障害がかなり高率に見られるという欠点がある。

- 5 また、アルツハイマー型痴呆症治療剤として、一般的な非ステロイド系抗炎症剤が有効であると SCIENCE 260、1993、pp. 1719-1720に記載されているが、一般的な非ステロイド系抗炎症剤であるインドメタシンやアスピリンは、シクロオキシゲナーゼ1（COX-1）を阻害するため、一般的な非ステロイド系炎症剤に特徴的な消化管障害や潰瘍の誘発などの副作用の  
10 問題があり、好ましくない。

従って、アセチルコリシエステラーゼ阻害剤や一般的な非ステロイド系抗炎症剤以外の治療剤の開発が望まれている。

#### 発明の開示

- 15 本発明者らは、中枢神経系疾患予防および／または治療剤、特に神経変性疾患予防および／または治療剤、アルツハイマー型痴呆症予防および／または治療剤を開発するために鋭意、研究した結果、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および／またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物が、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性及び軸索切断による神経細胞死に対して抑制作用を示すことを見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- 1) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および／またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する中枢神経系疾患予防および／または治療剤、  
25 2) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製

薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する中枢神経系疾患予防および／または治療剤、

3) 中枢神経系疾患が神経変性疾患である上記 1) または 2) 記載の中中枢神経系疾患予防および／または治療剤、

5 4) 中枢神経系疾患がアルツハイマー型痴呆症である上記 1) または 2) 記載の中中枢神経系疾患予防および／または治療剤、

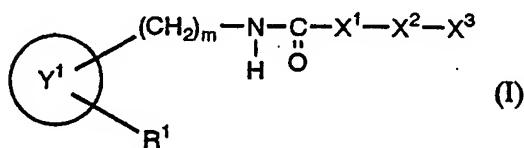
5) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および／またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する神経細胞変性または神経細胞死に対する抑制剤、

10 6) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する神経細胞変性または神経細胞死に対する抑制剤、

7) 神経細胞変性がアミロイドβ蛋白質によるものである上記 5) または 6) 記載の神経細胞変性に対する抑制剤、

15 8) 神経細胞死が軸索切断によるものである上記 5) または 6) 記載の神経細胞死に対する抑制剤、

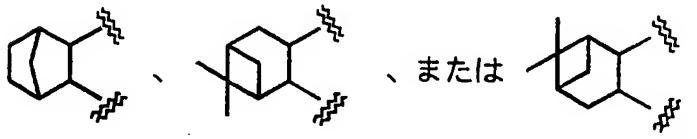
9) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式 (I) :



(式中、

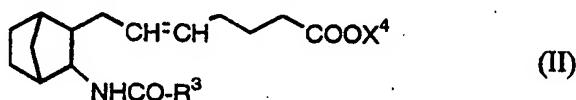


20 は、



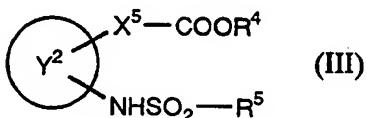
R<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>2</sup>または-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>は水素またはアルキル; mは0または1; X<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール; X<sup>2</sup>は単結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-C(N-O-CH<sub>3</sub>)-、-N=N-、-CH=CH-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-NH-、または-NH-SO<sub>2</sub>-; X<sup>3</sup>は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。)で示される化合物である上記1)~8)のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および/または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤、

10) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(II)：



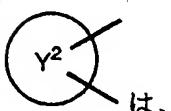
15 (式中、R<sup>3</sup>は置換されていてもよいヘテロアリール; X<sup>4</sup>は水素またはアルキル; 二重結合はE配置またはZ配置を表わす)で示される化合物である上記1)~8)のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および/または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤、

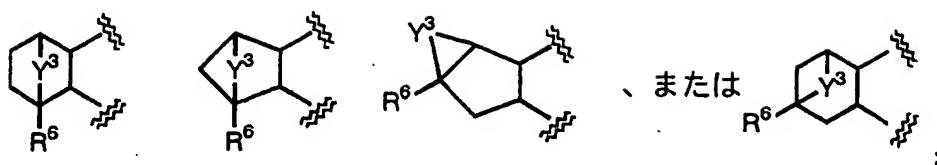
11) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(III)：



20

(式中、

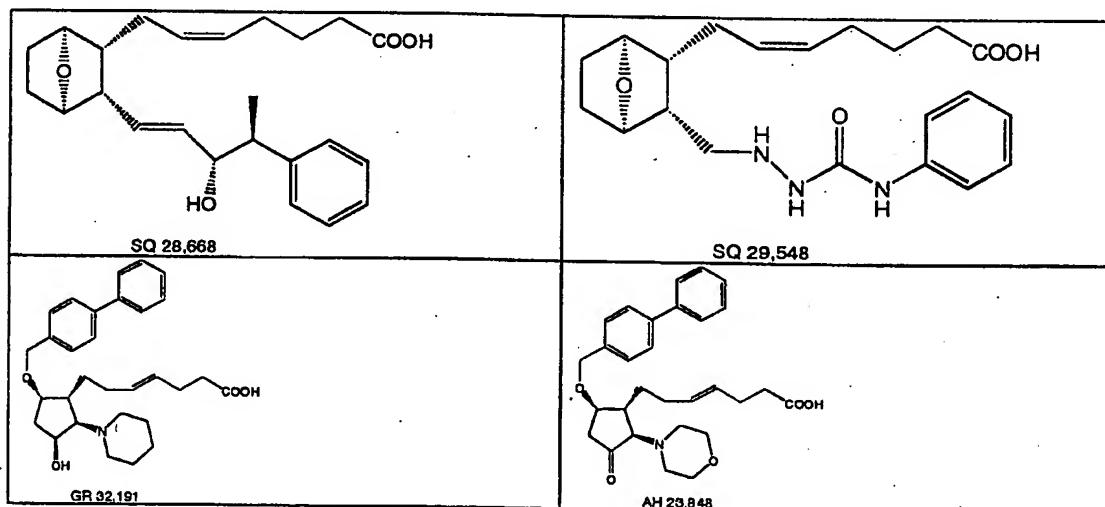


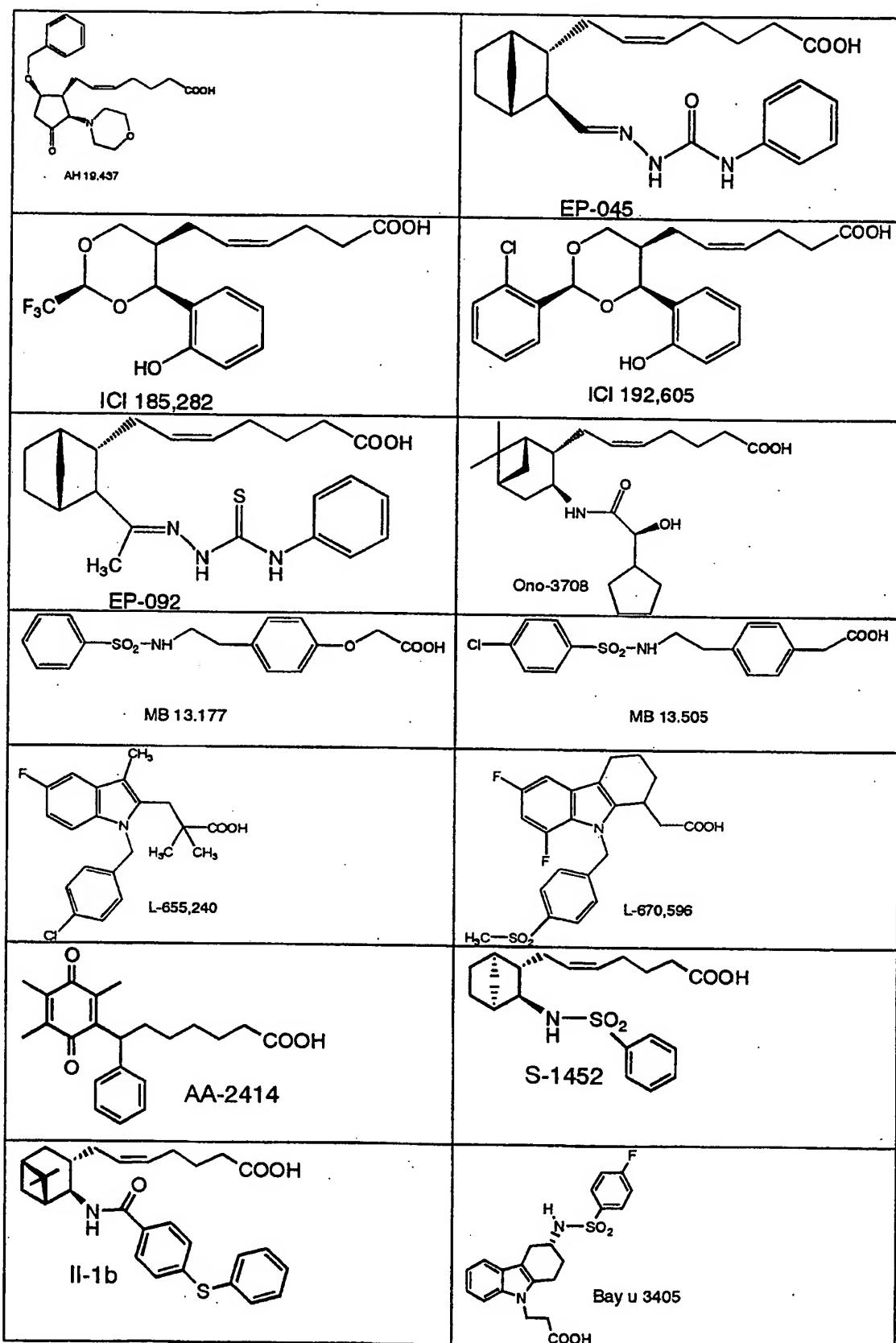


R<sup>4</sup>は水素またはアルキル；R<sup>5</sup>はアルキル、アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリール；R<sup>6</sup>は水素またはアルキル；X<sup>5</sup>はヘテロ原子もしくはフェニレンが介在していてもよく、オキソ基を有していてもよく、および／または不飽和結合を有していてもよいアルキレン；Y<sup>3</sup>はアルキレン、アルケニレン、酸素、または硫黄である。)で示される化合物である上記1)～8)のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神経細胞変性もしくは神経細胞死に

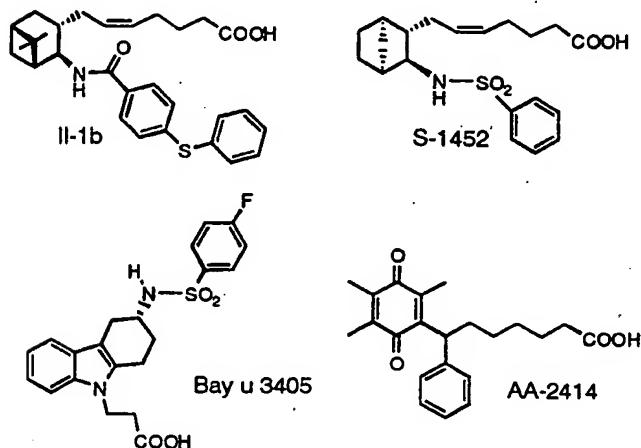
10 対する抑制剤、

12) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、以下の表記載の構造式で示されるいずれかの化合物である上記1)～8)のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神経細胞変性もしくは神経細胞死に対する抑制剤、

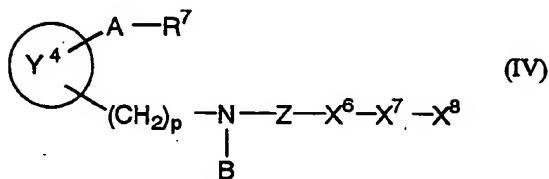




13) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、以下の構造式で示されるいずれかの化合物である上記1)～8)のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤、



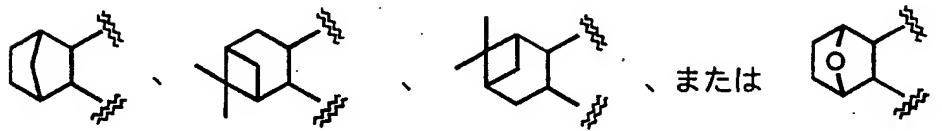
5 14) 式(IV)：



(式中、

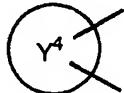


は、



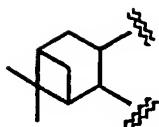
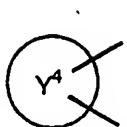
10 Aはヘテロ原子もしくはフェニレンが介在していてもよく、オキソ基を有してもよく、および／または不飽和結合を有していてもよいアルキレン；Bは水素、アルキル、アラルキルまたはアシル；R<sup>7</sup>はCOOR<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>またはCON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>；R<sup>8</sup>は水素またはアルキル；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルキルスルホニル；X<sup>6</sup>は単結合、フェ

ニレン、ナフチレン、チオフェンジイル、インドールジイルまたはオキサゾールジイル； $X^7$ は単結合、 $-N=N-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=N-$ 、 $-CH=N-O-$ 、 $-C=NNHCNSNH-$ 、 $-C=NNHC(=O)NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(C_1)=C(C_1)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})CO-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11})CON(R^{11})-$ 、 $-CON(R^{11})-$ 、 $-SO_2N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、オキサジアゾールジイル、チアジアゾールジイルまたはテトラゾールジイル； $R^{11}$ は水素またはアルキル； $q$ は1または2； $X^8$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、チアゾリニリデンメチル、チアゾリジニリデンメチル、 $-CH=NR^{12}$ または $-N=C(R^{13})R^{14}$ ； $R^{12}$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルバモイルオキシ、チオカルバモイルオキシ、ウレイドまたはチオウレイド； $R^{13}$ および $R^{14}$ はそれぞれ独立してアルキル、アルコキシまたはアリール； $Z$ は $-SO_2-$ または $-CO-$ ； $p$ は0または1；ただし、



を除く環状の置換基はニトロ、アルコキシ、スルファモイル、置換されていてもよいアミノ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルケニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シアノ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルチオ、 $-N=PPh_3$ 、オキソ、チオキソ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリールおよびアルキレンジオキシから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。)で示される化合物を有効成分として含有する中枢神経系疾患予防および/または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤、

15)



が、  
であり、X<sup>6</sup>がフェニレン、チオフェンジイル、インド  
ールジイル、またはオキサゾールジイルであり、X<sup>7</sup>が単結合、-CH<sub>2</sub>-、-O  
-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、または-CO-であり、X<sup>8</sup>がアリールまた  
はヘテロアリールである上記14)記載の中枢神経系疾患予防および/または治  
療剤、または神経細胞変性もしくは神経細胞死に対する抑制剤、

16) ヒトを除く哺乳動物の左右いずれかの脳内にアミロイドβ蛋白質を注入  
した群と、アミロイドβ蛋白質と被験化合物を注入した群の、該注入の後に該哺  
乳動物をドーパミン受容体活性化物質またはドーパミン遊離促進物質で刺激する  
ことにより誘発される該哺乳動物の回転行動の回転数を比較することを特徴とす  
る中枢神経系疾患治療剤のスクリーニング方法、

17) 上記16)記載のスクリーニング方法により得られる中枢神経系疾患予  
防および/または治療剤、または神経細胞変性もしくは神経細胞死に対する抑制  
剤、

18) TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および/またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有す  
る化合物を投与する中枢神経系疾患の治疗方法、

19) 中枢神経系疾患治療剤を製造するためのTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および  
/またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物の使用、  
に関する。

20

アルツハイマー型痴呆症は、アミロイドβ蛋白質の脳への沈着、凝集、さらに  
老人斑形成が主因であると言われており、アミロイドβ蛋白質が深く関与してい  
ることが知られている。従って、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性を解明  
することはアルツハイマー型痴呆症治療剤の開発にとって重要である。

近年、アミロイド $\beta$ 蛋白質を脳に投与した動物モデルが報告された (Weldon D. T. et al., J. Neurosci. 1998, 18 (6), 2161-2173)。それによると、アミロイド $\beta$ 蛋白質を線条体に投与することにより、parvalbumin-immunoreactiveおよび nitric oxide synthase-immunoreactive neuronにおいて細胞死が惹起され 5 ていた。しかしながら、アミロイド $\beta$ 蛋白質による脳の機能障害については具体的には記載されていなかった。

そこで、発明者は、ヒト以外の哺乳動物の脳内（例えば、線条体、大脳皮質、海馬、偏桃体、脳室、内側中核、基底核、好ましくは線条体）にアミロイド $\beta$ 蛋白質を注入し、化合物投与群と非投与群の該哺乳動物の行動を比較観察した。試 10 験としては、自発運動（例えば、オープンフィールドテスト）、空間学習（例えば、迷路実験（例えば、モリス水迷路、Beil型水迷路、8方向放射状迷路、T型迷路、Y型迷路、多重迷路等）、恐怖条件付実験等）、一方向条件付け回避反応（例えば、負強化オペラント実験）、受動的回避反応（例えば、ステップスルーモデル受容体回避実験、ステップダウン型受容体回避実験）、社交性認識実験（社会 15 相互作用テスト）等が挙げられる。これらの試験の詳細は、生体の科学 45(5), 426-501 に記載されている。

この他にも、アミロイド $\beta$ 蛋白質の注入による該哺乳動物の線条体機能障害に基づく回転行動を観察することによっても、アミロイド $\beta$ 蛋白質による脳の機能障害を調べることができる。

20 以下に、哺乳動物の線条体機能障害に基づく回転行動の観察試験を具体的に記載する。観察試験には、Wistar rat(雄、8週ー13週齢)を使用し、頭蓋骨貫通腔を設け、生理食塩水(3 $\mu$ l)あるいは生理食塩水に溶解させたアミロイド $\beta$ 蛋白質(10 $\mu$ g, 20 $\mu$ g)溶液(3 $\mu$ l)をラットの線条体（左線条体または右線条体）(anterior 0.5 mm; lateral 3.0 mm; ventral 6.5 mm)に注入した。3-20日後好ましくは5日後、ドーパミン受容体活性化物質（例えば、アポモルフィン、プロモクリプチン、モルフィン、好ましくはアポモルフィン）またはドーパミン遊離促進 25

物質（例えば、アンフェタミン等）等 0.5mg/kgを腹腔内、皮内、静脈内、皮下、好ましくは皮下注射し、その後 15 - 60 分好ましくは 30 分間、線条体機能障害に基づく回転行動を観察した。その結果、生理食塩水投与群に比較してアミロイド $\beta$ 蛋白質投与群において有意に回転行動が亢進されていた。その回転行動は、

5 アミロイド $\beta$ 蛋白質の濃度に依存していた。（図 1）

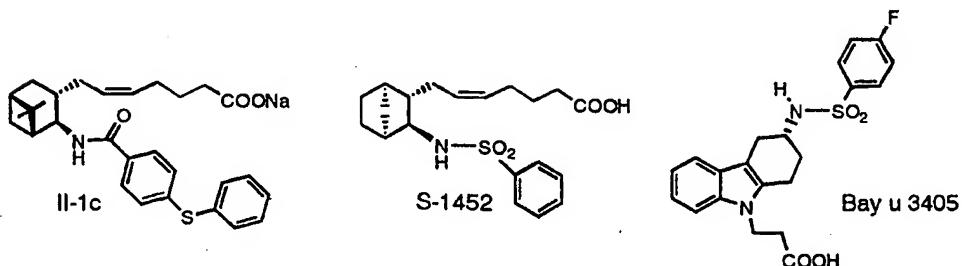
また、アミロイド $\beta$ 蛋白質の脳への投与は線条体が好ましいが、この場合、左または右線条体のいずれか一方に投与するのが好ましい。アミロイド $\beta$ 蛋白質を片側線条体へ注入することにより、注入した側の線条体のドーパミン作動性神経の変性がおこり、ドーパミン受容体活性化物質やドーパミン遊離促進物質で刺激 10 した際に、平衡を失い、回転行動を起こしている。すなわち、アミロイド $\beta$ 蛋白質の注入による回転行動は、本蛋白質の神経細胞毒性に起因する線条体機能障害を意味している。よって、この回転行動に対し抑制作用を有する化合物は、アミロイド $\beta$ 蛋白質による脳機能障害に対し改善作用を有すると考えられる。

15 アルツハイマー病治療剤として現在、シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 阻害剤が世界的に開発されている。COX-2は、ホスホリバーゼA2により膜脂質より切り出されたアラキドン酸を各種プロスタグランジンやロイコトリエン等のエイコサノイドに代謝する酵素であるが、どのようなアラキドン酸代謝産物がアルツハイマー病に関与しているのか未だに明らかにされていない。そこで、発明者は、先の 20 動物モデルの線条体においてアミロイド $\beta$ 蛋白質投与後のアラキドン酸代謝産物の含量変化を詳細に調べ、TXA<sub>2</sub>が有意に増加していることを見い出した。具体的には、TXA<sub>2</sub>は生体内においては不安定な物質であるため、安定な代謝産物である TXB<sub>2</sub>を測定した。生理食塩水(3μl)あるいは生理食塩水に溶解させたアミロイド $\beta$ 蛋白質(20μg/3μl)溶液をラットの線条体に注入し、0日～5日後 25 に線条体を摘出した。線条体を 80% エタノールでホモジナイズし、遠心分離後、その上清を Sep-Pak C18 カラムにかけ、ギ酸メチルで溶出し、蒸発乾固後、測定

用緩衝液(0.1 % gelatine, 0.1 % azide, 50 mM phosphate pH 7.3)に溶解させた。これを試料として、ラジオイムノアッセイキット（アマーシャム社製）を用いて TXB<sub>2</sub>を測定した。その結果、生理食塩水投与群では一過性の上昇が観察されたが、投与2日後以降は投与前値に戻った。それに対し、アミロイドβ蛋白質投与群では、投与前に比べ有意に増加しそのレベルは投与2日以降も維持されていた。アミロイドβ蛋白質による継続的な TXA<sub>2</sub>の含量増加により、回転行動が惹起されていると考えられた。（図2）

上記ラットの回転行動が、TXA<sub>2</sub>によっても引き起こされるか否かを調べるため、ラットの脳の左線条体にTXA<sub>2</sub>受容体アゴニストであるU-46619 (9,11-Dideoxy-9α,11α-Methanoepoxy-Prostaglandin F2α, Life Sci. 18, 169-176, 1976)を注入した。注入後15-60分好ましくは30分間のラットの回転行動を観察した。その結果、回転行動はU-46619の濃度依存的に増加し、TXA<sub>2</sub>によってもアミロイドβ蛋白質と同様に回転行動が惹起されることを確認した。（図3）

次に、ラットの脳の線条体（左線条体または右線条体）へのアミロイドβ蛋白質の注入により惹起されるラットの回転行動を、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が抑制することができるか否かを調べた。TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物としては、化合物 (II-1c)、S-1452、Bay u 3405を使用した。各構造式を以下に示す。

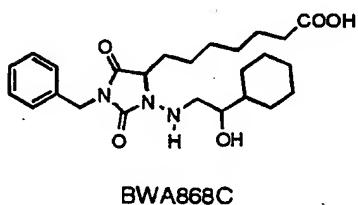


20

その結果、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c, Bay u 3405, S-1452)はラットの回転行動を濃度依存的に抑制し、それぞれ100 ng, 1 ng, 1ng / 3

$\mu$ lの濃度で有意に抑制できることを確認した。それぞれの TXA<sub>2</sub>受容体に対するKi値は81 nM, 1.62 nM, 0.69 nMであり、回転行動抑制作用と受容体に対する親和性の間には正の相関性が認められた (Arimura et al., British Journal of Pharmacology (1998) 124, 795-803)。(図4、図5)

- 5 また、式(I)～式(IV)で示される化合物の中には、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用のみならず、PGD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を併せ持つ化合物が存在する。例えば、化合物(II-1c)はTXA<sub>2</sub>/PGD<sub>2</sub>両受容体拮抗性作用を有する化合物である。そこで、上記のラットの回転行動が、PGD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物で抑制されるか否かを調べた。その結果、ラットの回転行動は、PGD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(BWA868C)では抑制されないことを確認した(図6)。なお、以下にBWA868Cの構造式を示す (Br. J. Pharmacol. (1989), 96, 291-300)。



BWA868C

- さらに、TXA<sub>2</sub>アゴニストにより誘発されるラットの回転行動がTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物によって抑制されることを確認するために、TXA<sub>2</sub>アゴニスト(U-46619)とTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c, Bay u 3405)を同時にラットの脳の左線条体に注入し、ラットの回転行動を観察した。その結果、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物は、いずれもTXA<sub>2</sub>アゴニストによって誘発されるラットの回転行動を有意に抑制した。このことから、TXA<sub>2</sub>受容体がラットの回転行動に関与していることが示された(図7)。また、この実験結果より、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物による回転行動抑制作用は、TXA<sub>2</sub>受容体以外の非特異的部位を介していないことが分る。

最後に、アミロイド $\beta$ 蛋白質による回転行動にTXA<sub>2</sub>が関与していることを確認するために、アミロイド $\beta$ 蛋白質、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(I)

I-1c, Bay u 3405)、およびTXA<sub>2</sub>アゴニスト(U-46619)を同時にラットの脳の左線条体に注射し、ラットの回転行動を観察した。その結果、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物でアミロイドβ蛋白質による回転行動が抑制されている時に、過剰のTXA<sub>2</sub>アゴニストを投与することによりその抑制効果が有意に阻害された。このことから、アミロイドβ蛋白質による回転行動にTXA<sub>2</sub>が関与していること、及びその作用部位はTXA<sub>2</sub>受容体であることが確認できた。(図8)

上に示したように、本発明者は、脳内にアミロイドβ蛋白質を注入することにより、脳内でTXA<sub>2</sub>が産生されることを明らかにした。さらに、産生されたTXA<sub>2</sub>が、TXA<sub>2</sub>受容体を介して、ラットに回転行動を引き起こしていることを明らかにした。また、このようにして生じたラットの回転行動を抑制するには、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が有用であることを明らかにした。

また、上記の実験結果より、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物のみならず、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物(例えば、オザグレル等)もアミロイドβ蛋白質による脳機能障害に対し改善作用を有しているといえる。すなわち、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物は、TXA<sub>2</sub>合成酵素を阻害することによりTXA<sub>2</sub>の産生を抑制することができ、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物と同様に、中枢神経系疾患治療剤、特に神経細胞変性に対する抑制剤として有用であるということができる。

さらに、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、中枢神経系疾患予防および/または治療剤、神経変性疾患治療剤、アルツハイマー型痴呆症治療剤、および神経細胞変性または神経細胞死に対する抑制剤として有効であることを確認すべく、以下の実験を行った。

具体的には、アミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞変性に対する作用についてインヒトロで実験を行い、抑制作用を確認した。神経細胞の培養方法として、大脳皮質または海馬を取り出し、等張溶液に懸濁する。次いで、プロテアーゼを単独で添加するかまたはDNA分解酵素とともに添加し、20°C～40°C（好ましくは、25°C～38°C）で5分～20分間（好ましくは、10分～15分間）培養し、神経細胞を分散させる。培地に神経細胞を懸濁し、吸着防止用にコーティングした培養用プレートに神経細胞を撒く。

等張溶液としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等の塩類、及びグルコース、スクロース等の糖類を混合して使用すれば良い。プロテアーゼとしては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、コラゲナーゼ、トロンビン、プラスミン、エラスターーゼ、パパイン（0.4～4mg/ml）等が用いられ、好ましくはトリプシンを用いる。DNA分解酵素としては、例えば、デオキシリボヌクレアーゼI及びII等が用いられ、好ましくはデオキシリボヌクレアーゼIを用いる。培地としては、Leibovitz's L-15培地、Eagle's Basic培地、Eagle's MEM培地、F10培地、Dulbecco's MEM培地、RPM-1640培地、F12培地、Iscove's MDM培地、McCoy's 5a等を用いる。プレートのコーティング剤としては、poly-L-lysine、コラーゲン、ポリエチレンイミン、ポリオルニチン等を用いる。

調製された神経細胞に、(i)アミロイド $\beta$ 蛋白質（1μM～10μM、好ましくは2μM）のみ、または(ii)アミロイド $\beta$ 蛋白質（1μM～10μM、好ましくは、2μM）及び本発明に関する化合物（0.1μM～10μM、好ましくは、1μM）を添加する。添加36時間～72時間後（好ましくは、48時間後）、神経細胞にMTT（3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイド）を添加し、20°C～40°C（好ましくは、25°C～38°C）で30分～180分間（好ましくは、60分～120分間）培養し、産生したホルマザン結晶をプロパンノールに溶解させ、自動マイクロ

プレートリーダーの特定の波長で測定する。MTTアッセイとは、細胞のミトコンドリアの呼吸能を測定するアッセイ法で、測定値の低下は細胞変性を意味する。

この結果、アミロイド $\beta$ 蛋白質の添加により神経細胞変性が起こることを確認し、さらに、本発明に関する化合物(II-1c)がアミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞

5 変性に対して濃度依存的に抑制作用を有することを確認した。(図9)。

さらに、アミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞変性のみならず、以下の方法による軸索切断による神経細胞死に対する効果についても実験を行い、神経細胞保護作用を確認した。生後5から25日目(好ましくは10日目)のJCL:SD ratの

10 顔面片側の皮膚を切開し、顔面神経を切断し、本発明に関する化合物を含む等張液(10 $\mu$ l)を浸したスポンジエルを切断面に添加し、切開した皮膚を縫合する。

本発明に関する化合物を含む等張液は、生理食塩水やPBS(リン酸緩衝生理食塩水)等の等張液に、本発明に関する化合物を、1, 10, 100 $\mu$ g / 10 $\mu$ lとなるように調製する。

15 生後15から20日目(好ましくは17日目)に、固定液A 1.0~5.0 ml(好ましくは2.5 ml)で脳を環流固定し、さらに、固定液Bで1~10時間(好ましくは5時間)浸潤固定し、さらに、生理食塩水やPBS等の等張液(好ましくはPBS)で終夜浸潤する。固定液Aとしては、パラホルムアルデヒド(PFA)、ホルマリン水、ブアン液、重クロム酸カリウム、ピクリン酸、オスミウム酸等(好ましくはPFA)を、等張液(好ましくはPBS)に溶かして、濃度2%~6%(好ましくは4%)となるように調整した溶液を用いる。固定液Bとしては、0.01~1

20 Mのグルコース、ガラクトース、サッカロース、フルクトース等の糖(好ましくは0.1 M サッカロース)および0.01~1 MでpH 7~8のリン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸バッファー(好ましくは0.1 M Sodium phosphate, pH 7.4)を含む溶液(好ましくは4%PFA)を用いる。

固定した脳を、パラフィン、セロイジン、カーボワックス、ジェラチン、寒天、

メタクリル樹脂(JB-4, Quetol 523M)等(好ましくはパラフィン)で包埋し、厚さ1~10μm(好ましくは5μm)で脳幹部分の連続切片を作製する。作製した連続切片を、ヘマトキシリンーエオシン染色またはニッスル染色を施し(好ましくはニッスル染色)、顔面運動神経核を計数する。

5 この結果、軸索切断により顔面神経細胞に形態的変性が生じ、神経細胞死が起こることを確認した。さらに、本発明に関する化合物(II-1c)が軸索切断による神経細胞死に対して抑制作用を有することを確認した(図10)。

このことは、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および/またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物が、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性を抑制するのみならず、アミロイドβ蛋白質が関与しない軸索切断による神経細胞死をも抑制することを示している。

上記のことから、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および/またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物は、アミロイドβ蛋白質による神経細胞変性に対する抑制剤、軸索切断による神経細胞死に対する抑制剤、詳細には神経変性疾患、例えばアルツハイマー型痴呆症、パーキンソン氏病、精神分裂病、小脳変性症剤、ウィルソン氏病、ダウン症候群、網膜色素変性症、レビー小体病、脳虚血、筋萎縮性側索硬化症、ブリオン関連疾患、クロイツフェルト・ヤコブ病、クル病、多発性硬化症、遺伝性運動失調症、シャイードレガー症候群、進行性核上性症候群、ハンチントン舞踏病、脊髄筋萎縮症、ライ症候群、てんかん重積持続状態、進行性多病巣性白質脳、ウイルス性脳炎、正常圧水頭症、亜急性硬化性汎脳炎、脳脊髄損傷後変性、前頭葉痴呆、灰白髄炎、緑内障、自律神経症、ギラン-バール症、糖尿病性神経症、ポルフィン症、自己免疫疾患、脈管炎等の予防および/または治療剤、特にアルツハイマー型痴呆症予防および/または治療剤として有用であると言える。

図1 アミロイド $\beta$ 蛋白質の線条体内注入によって惹起されるラットの回転数を示す図である。

図2 アミロイド $\beta$ 蛋白質注入後のラットの線条体におけるTXB<sub>2</sub>濃度変化を示す図である。

5 図3 TXA<sub>2</sub>アゴニスト(U-46619)の線条体内注射におけるラットの回転数を示す図である。

図4 アミロイド $\beta$ 蛋白質によって誘導されるラットの回転行動に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c)の効果を示す図である。

10 図5 アミロイド $\beta$ 蛋白質によって誘導されるラットの回転行動に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(S-1452, Bay u 3405)の効果を示す図である。

図6 アミロイド $\beta$ 蛋白質によって誘導されるラットの回転行動に対するPGD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(BWA868C)の作用を示す図である。

15 図7 TXA<sub>2</sub>アゴニスト(U-46619)によって誘導されるラットの回転行動に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c, Bay u 3405)の効果を示す図である。

図8 アミロイド $\beta$ 蛋白質によるラットの回転行動に対しTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c, Bay u 3405)が抑制効果を示している時のTXA<sub>2</sub>アゴニスト(U-46619)の作用を示す図である。

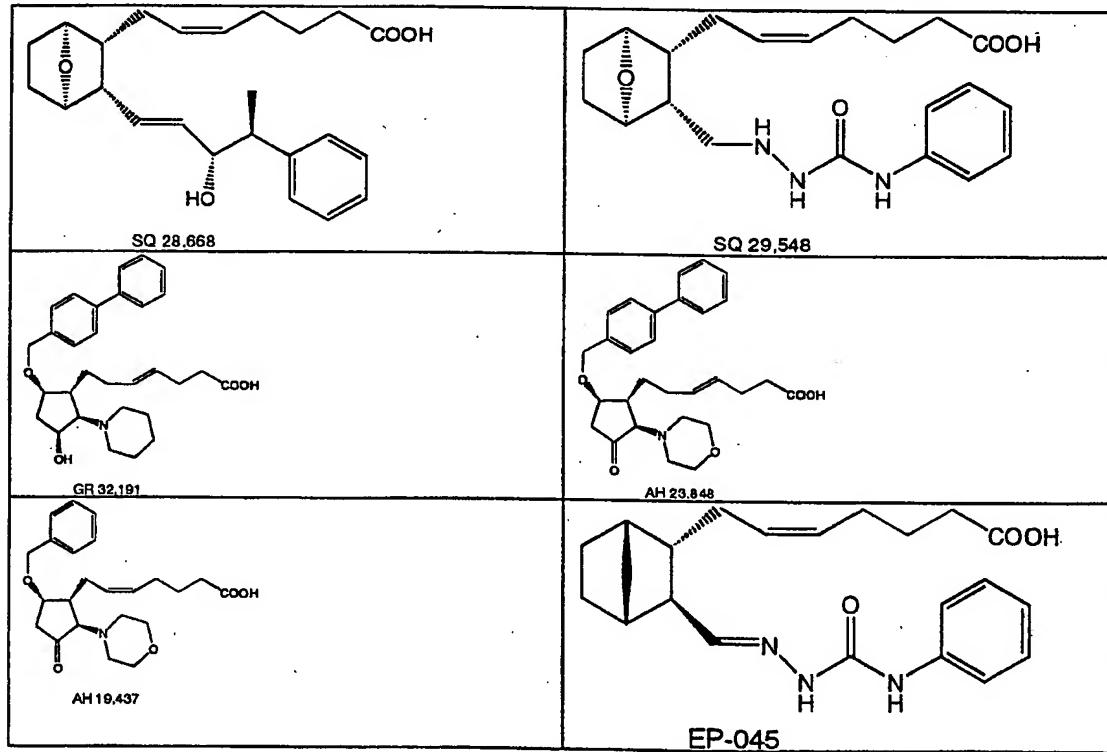
20 図9 アミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞変性に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c)の作用を示す図である。

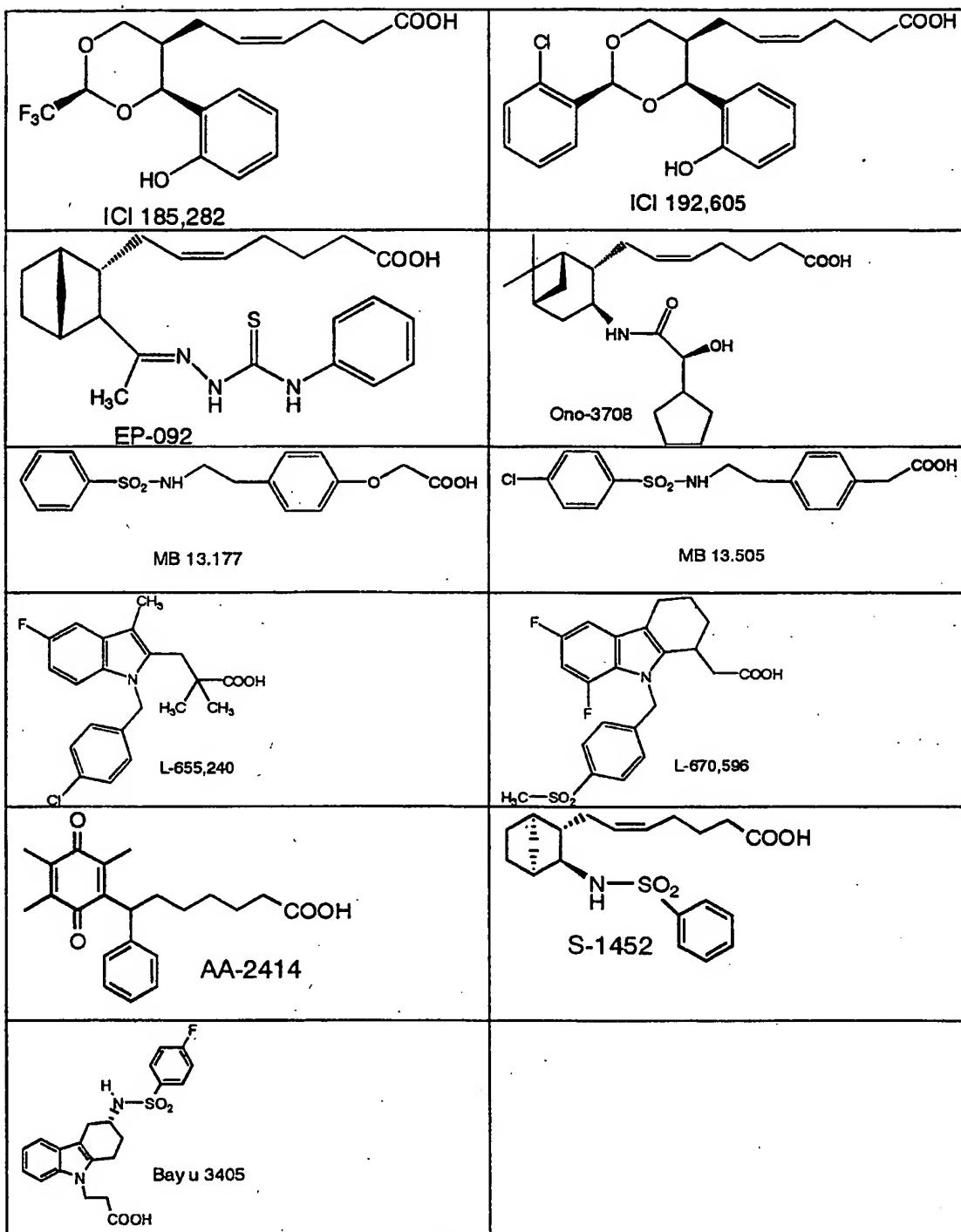
図10 軸索切断による神経細胞死に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物(II-1c)の作用を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

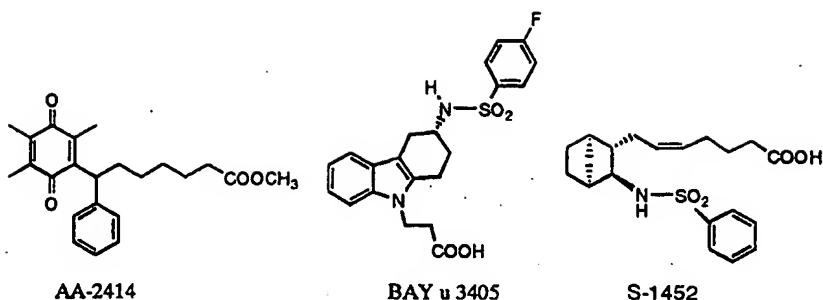
阻害作用を有する化合物は、特定の化合物に限定されるものではなく、TXA<sub>2</sub>受容体に対する拮抗作用を有する化合物および／またはTXA<sub>2</sub>合成酵素を阻害する作用を有する化合物であればよい。

例えば、Medicinal Research Reviews, Vol. 11, No. 5, 503-579 (1991)には、  
5 TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物として、様々な化合物が開示されている。  
例えば、上記文献記載の化合物として、pinane-TxA<sub>2</sub>、carbocyclic-TxA<sub>2</sub>、SQ  
26,536、SQ 28,668、SQ 29,524、SQ 29,548、SQ 30,741、SQ 30,457、SQ 33,  
552、Ono-11120、Ono-3708、EP-045、EP-092、AH 19,437、AH 23,848、GR  
32,191、BM 13.177、BM 13.505、S-145、NT-126、Ono-8809、Bay u 3405、  
10 FR 106,881、ICI 159,995、ICI 180,080、ICI 185,282、ICI 192,605、TMQ、  
Bay K 8644、KT1-32、L-636,499、L-640,035、L-641,953、SKF 88046、Glib-  
enclamide、KT2-962、L-655,240、L-670,596、AA-2414、picotamide、KW-409  
9等が挙げられ、特に、以下の構造式で示される化合物が好ましい。



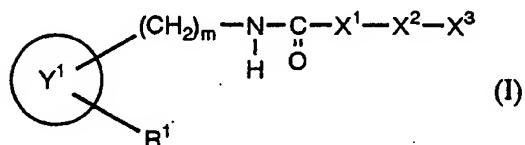


上記に構造式を示した化合物の中でも、特に、以下の構造式で示される化合物が好ましい。

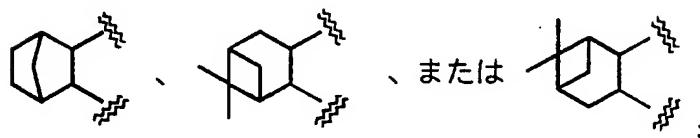


また、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する上記以外の化合物としては、式(I)で示される化合物、式(II)で示される化合物、式(III)で示される化合物が挙げられる。

5 式(I) :



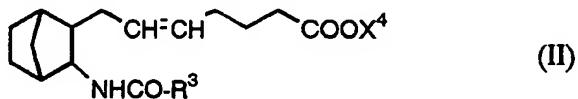
(式中、



- 10 R<sup>1</sup>は-C H<sub>2</sub>-C H=C H-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C O O R<sup>2</sup>または-C H=C H-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-C O O R<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>は水素またはアルキル; mは0または1; X<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール; X<sup>2</sup>は単結合、-C H<sub>2</sub>-、-C H<sub>2</sub>-C H<sub>2</sub>-、-C (=O)-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-、-N (C H<sub>3</sub>)-、-C (=N-O-C H<sub>3</sub>)-、-N=N-、-C H=C H-、-C (=O)-N H-、-N H-C (=O)-、-C H<sub>2</sub>-N H-、-N H-C H<sub>2</sub>-、-C H<sub>2</sub>-O-、-O-C H<sub>2</sub>-、-C H<sub>2</sub>-S-、-S-C H<sub>2</sub>-、-C H<sub>2</sub>-S O<sub>2</sub>-、-S O<sub>2</sub>-
- 15

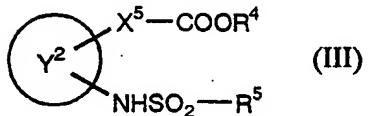
$\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、または $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ； $X^3$ は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。)で示される化合物は、特願平11-062721に記載されているTXA<sub>2</sub>/PGD<sub>2</sub>両受容体拮抗作用を有する化合物である。

5 式 (II) :

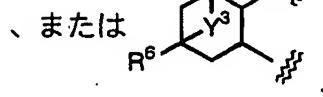
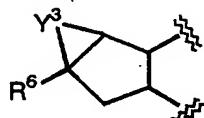
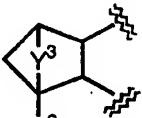
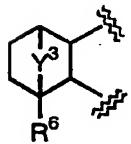
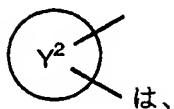


(式中、 $R^3$ は置換されていてもよいヘテロアリール； $X^4$ は水素またはアルキル；二重結合はE配置またはZ配置を表わす)で示される化合物は、WO 99/15502に開示されているTXA<sub>2</sub>/PGD<sub>2</sub>両受容体拮抗作用を有する化合物である。

式 (III) :



(式中、

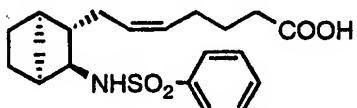


15

$R^4$ は水素またはアルキル； $R^5$ はアルキル、アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリール； $R^6$ は水素またはアルキル； $X^5$ はヘテロ原子もしくはフェニレンが介在していてもよく、オキソ基を有していてもよく、および／または不飽和結合を有

していてもよいアルキレン；Y<sup>3</sup>はアルキレン、アルケニレン、酸素、または硫黄である。)で示される化合物は、特公平5-79060に開示されているTX A<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物である。

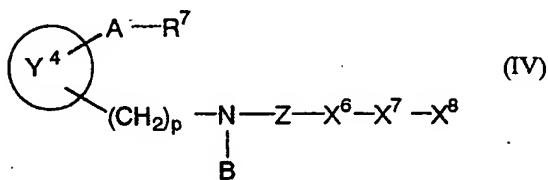
また、以下に示す化合物 S-1452は特公平5-79060に開示されている。



5

S-1452

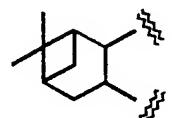
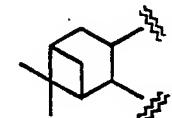
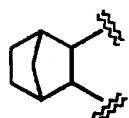
式(IV)：



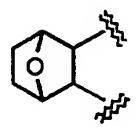
(式中、



10



、または

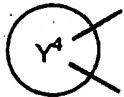


;

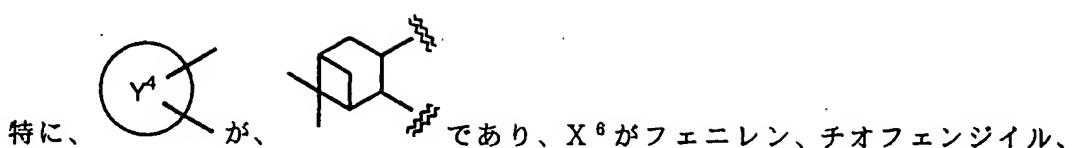
15

Aはヘテロ原子もしくはフェニレンが介在してもよく、オキソ基を有してもよく、および／または不飽和結合を有してもよいアルキレン；Bは水素、アルキル、アラルキルまたはアシル；R<sup>7</sup>はCOOR<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>またはCO N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>；R<sup>8</sup>は水素またはアルキル；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立して水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルキルスルホニル；X<sup>6</sup>は単結合、フェニレン、ナフチレン、チオフェンジイル、インドールジイルまたはオキサゾールジイル；X<sup>7</sup>は単結合、-N=N-、-N=CH-、-CH=N-、-CH=N-、-CH=N-、-CH=N-O-、-C=NNHCSNH-、-C=NNHC(=O)NH-、

$-CH=CH-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(Cl)=C(Cl)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})CO-$ 、 $-N(R^{11})SO_2-$ 、 $-N(R^{11})CON(R^{11})-$ 、 $-CON(R^{11})-$ 、 $-SO_2N(R^{11})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、オキサジアゾールジイ  
 ル、チアジアゾールジイルまたはテトラゾールジイル； $R^{11}$ は水素またはアルキ  
 ル； $q$ は1または2； $X^8$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ア  
 ラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、チアゾリニリ  
 デンメチル、チアゾリジニリデンメチル、 $-CH=NR^{12}$ または $-N=C(R^1$   
 $^3)R^{14}$ ； $R^{12}$ は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルバモイルオキ  
 シ、チオカルバモイルオキシ、ウレイドまたはチオウレイド； $R^{13}$ および $R^{14}$   
 はそれぞれ独立してアルキル、アルコキシまたはアリール； $Z$ は $-SO_2-$ または  
 $-CO-$ ； $p$ は0または1；ただし、

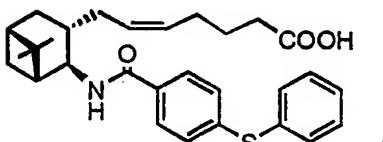


を除く環状の置換基はニトロ、アルコキシ、スルファモイル、置換されていても  
 よいアミノ、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルキ  
 ニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、アリ  
 ールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シアノ、アルケニルオキシ、ヒド  
 ロキシアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルチオ、 $-N=PPh_3$ 、オキソ、  
 チオキソ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリールおよびアルキレンジ  
 オキシから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。)で示される化合物  
 は、WO 97/00853にPGD<sub>2</sub>受容体拮抗剤として開示されている化合物  
 である。しかし、これらの化合物の中には、PGD<sub>2</sub>受容体拮抗作用のみならず、  
 TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用をも有している化合物が含まれている。

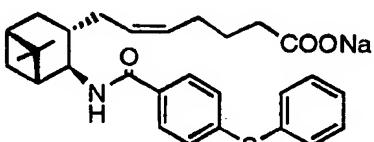


インドールジイル、またはオキサゾールジイルであり、X<sup>7</sup>が単結合、-CH<sub>2</sub>-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、または-CO-であり、X<sup>8</sup>がアリールまたはヘテロアリールである化合物が好ましい。

- 5 また、以下に示す化合物(II-1b、II-1c)はWO 97/00853に開示されてい  
る。



II-1b



II-1c

本発明はTXA<sub>2</sub>と中枢神経系疾患（特に、アルツハイマー型痴呆症）との関連を示すものであり、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物のみならず、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物も中枢神経系疾患治療剤として有用であることを示している。

TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物は、J. Biomed. Sci., 1998, 5, 153-172に記載されている。例えば、UK-37,248 (4-[2-1H-イミダゾール-1-イル]エトキシ]ベンゾイックアシッド, Thromb. Res., 23, 145-162, 1981)、U63577A (Surg. Forum, 35, 42-44, 1984), 9,11-アゾプロスタ-5,13-ジエノイックアシッド (Proc. Natl. Acad. Sci., 74, 4007-4013, 1977)、9,11-イミノエポキシプロスタ-5,13-ジエノイックアシッド (Biochim. Biophys. Acta., 573, 238-244, 1979)、CGS 13080 (イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-ヘキサノイックアシッド, Biochem. Biophys. Res. Commun., 112, 899-906, 1983)、9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -アゾ-15(S)-ヒドロキシ-プロスタ-5(シス),13(トランス)-ジエノイックアシッド、9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -エポキシメタノ-15(S)-ヒドロキシ-プロスタ-5(シス),13(トランス)-ジエノイックアシッド、9 $\alpha$ ,11-

$\alpha$ -メタノエポキシ-15(S)-ヒドロキシ-プロスタ-5(シス),13(トランス)-ジエノイックアシッド、U-44-69 (FEBS. Lett., 82, 107-110, 1977)、L-8027 (2-イソプロピル-3-ニコチニル-インドール, Nature, 267, 627-628, 1977)、OKY-046 (Prostaglandins Leukot. Med., 30, 111-121, 1987)、OKY-1581 (J. Pharmacol. Ex 5 p. Ther., 222, 441-446, 1982)、CV-4151 (Eur. J. Pharmacol., 109, 135-144, 1985)等が挙げられる。

本明細書で使用する置換基の定義は以下の通りである。

「アルキレン」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>9</sub>の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、メチルエチルメチレン、10 エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンまたはノナメチレン等が挙げられる。

上記アルキレンは、ヘテロ原子（酸素原子、硫黄原子または窒素原子等）もしくはフェニレン（例えば、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,2-フェニレン等）が介在していてもよく、オキソ基を有してもよく、および／または二重結合または三重結合を1個又はそれ以上、任意の位置に含んでいてもよい。

例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-20 -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-1,4-フェニレン-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-1,3-フェニレン-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-1,4-フェニレン-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-S-CH<sub>2</sub>-1,4-フェニレン-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-S-1,3-フェニレン-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、25 -オキソプロピレン、3-オキソベンチレン、5-オキソヘキシレン、ビニレン、

1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1,2-ブタジエニレン、1,3-ブタジエニレン、2,3-ブタジエニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1,2-ペンタジエニレン、1,3-ペンタジエニレン、1,4-ペンタジエニレン、2,3-ペンタジエニレン、2,4-ペンタジエニレン、3,4-ペンタジエニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、1,2-ヘキサジエニレン、1,3-ヘキサジエニレン、1,4-ヘキサジエニレン、1,5-ヘキサジエニレン、2,3-ヘキサジエニレン、2,4-ヘキサジエニレン、2,5-ヘキサジエニレン、3,4-ヘキサジエニレン、3,5-ヘキサジエニレン、4,5-ヘキサジエニレン、1,1-ジメチル-4-ヘキセニレン、1-ヘブテニレン、2-ヘブテニレン、3-ヘブテニレン、4-ヘブテニレン、5-ヘブテニレン、2,2-ジメチル-5-ヘブテニレン、6-ヘブテニレン、1,2-ヘブタジエニレン、1,3-ヘブタジエニレン、1,4-ヘブタジエニレン、1,5-ヘブタジエニレン、1,6-ヘブタジエニレン、  
2,3-ヘブタジエニレン、2,4-ヘブタジエニレン、2,5-ヘブタジエニレン、2,6-ヘブタジエニレン、3,4-ヘブタジエニレン、3,5-ヘブタジエニレン、3,6-ヘブタジエニレン、4,5-ヘブタジエニレン、4,6-ヘブタジエニレン  
又は5,6-ヘブタジエニレン、1-プロピニレン、3-ブチニレン、2-ベンチニレン、5-ヘキシニレン、6-ヘプチニレン、-(CH<sub>2</sub>)-CH=CH-0  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CH<sub>2</sub>-シス-CH=CH-  
1,2-フェニレン-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-1,4-フェニレン-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-4-オキソ-5-ヘキセニレン-等が挙げられる。

「アルキル」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>の直鎖状又は分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノ

ニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル、n-イコシル等が挙げられる。

- 「アリール」とは、C<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>の単環芳香族炭素環または縮合芳香族炭素環を意味し、フェニル、ナフチル（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル）、アントリル（例えば、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル）、フェナントリル（例えば、2-フェナントリル、3-フェナントリル、9-フェナントリル）、フルオレニル（例えば、2-フルオレニル）等が挙げられる。特に、フェニルが好ましい。
- 10 「アラルキル」とは、前記アルキル基に前記アリール基が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル）、フェナントリルメチル（例えば、3-フェナントリルメチル）等が挙げられる。
- 15 「アシル」とは、脂肪族カルボン酸由来のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアシルを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等が挙げられる。
- 「アルキルスルホニル」とは、スルホニルに上記アルキルが置換したもので、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等が挙げられる。
- 20 「アルケニル」とは、上記アルキルに1個又はそれ以上の二重結合を有する直鎖または分岐状のC<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>アルケニル、好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,2-ブタジエニル、1-ペンテニル、1,2-ペンタジエニル、2-ヘキセニル、1,2-ヘキサジエニル、3-ヘプテニル、1,5-ヘプタジエニル等が挙げられる。
- 25 「アルキニル」とは、上記アルキルに1個又はそれ以上の三重結合を有する直

鎖または分岐状のC<sub>2</sub>～C<sub>20</sub>アルキニル、好ましくはC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。上記アルキニルは、二重結合を鎖上に1個又はそれ以上、任意の位置に含んでいてもよい。

5 「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子および／または窒素原子を環内に1個以上含む5～7員の芳香族複素環式基を意味し、炭素環もしくは他のヘテロ環と縮合していてもよい。これらは置換可能な任意の位置に結合手を有する。

例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、3-ピロリル）、インドリル（例  
10 えば、2-インドリル、3-インドリル、6-インドリル）、カルバゾリル（例  
えば、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル）、イミダゾリル（例えば、1-イ  
ミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-  
ピラゾリル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル、5-ベ  
ンゾイミダゾリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、インドリジ  
15 ニル（例えば、6-インドリジニル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-  
ピリジル、4-ピリジル）、キノリル（例えば、8-キノリル）、イソキノリル  
(例えば、3-イソキノリル)、アクリジニル（例えば、1-アクリジニル）、  
フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニ  
ル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、4  
20 -ピリミジニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、シンノリニル（例  
えば、3-シンノリニル）、フタラジニル（例えば、5-フタラジニル）、キナ  
ゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソ  
オキサゾリル、4-イソオキサゾリル）、ベンゾイソオキサゾリル（例えば、ベ  
ンゾ[c]イソオキサゾール-4-イル、ベンゾ[c]イソオキサゾール-3-イル）、  
25 オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリ  
ル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサ

ジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、ベンゾ[c]イソチアゾール-4-イル、ベンゾ[c]イソチアゾール-5-イル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例えば、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、イソベンゾフリル（例えば、1-イソベンゾフリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ベンゾチエニル（例えば、1-ベンゾチオフェン-2-イル、2-ベンゾチオフェン-1-イル）、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、ベンゾジオキソリル（例えば、1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル）、ジベンゾフリル（例えば、2-ジベンゾフリル、3-ジベンゾフリル）、ジベンゾオキセビニル（例えば、ジベンゾ[b, f]オキセピン-2-イル）、ジヒドロジベンゾオキセビニル（例えば、ジヒドロジベンゾ[b, f]オキセピン-2-イル）、クロメニル（例えば、2H-クロメン-3-イル、4H-クロメン-2-イル）、ジベンゾチエビニル（例えば、ジベンゾ[b, f]チエピン-3-イル、ジヒドロジベンゾ[b, f]チエピン-3-イル）、モリホリニル（例えば、1, 4-モルホリン-4-イル）、フェノチアジニル（例えば、2-フェノチアジニル）、シクロペンタチエニル（例えば、シクロペンタ[b]チオフェン-3-イル）、シクロヘキサチエニル（例えば、シクロヘキサ[b]チオフェン-3-イル）、シクロヘプタチエニル（例えば、シクロヘプタ[b]チオフェン-3-イル）、ジベンゾチエニル（例えば、2-ジベンゾチエニル）、ジベンゾピラニル（例えば、2-ジベンゾピラニル）、ジベンゾ-p-ジオキシル（例えば、2-ジベンゾ-p-ジオキシル）等が挙げられる。

「シクロアルキル」とは、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>の環状アルキルを意味し、例えば、シクロ

プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>の環状アルケニルを意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、2-シクロブテン-1-イル）、シクロペンテニル（1-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル）等が挙げられる。

「アルコギシ」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のアルコキシ、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ等が挙げられる。

10 「置換されていてもよいアミノ」における置換アミノとは、例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等）、ジアルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ等）、シクロアルキルアミノ（例えば、シクロヘキシルアミノ等）、アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ等）、ジアリールアミノ（例えば、ジフェニルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ等）等のモノーもしくはジー置換アミノ、およびビペリジノ、ビペラジノ、モルホリノ等の環状アミノが挙げられる。

「アシルオキシ」とは、前記の「アシル」から誘導されるアシルオキシを意味し、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ等が挙げられる。

20 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

「アルコキシカルボニル」とは、前記の「アルコキシ」から誘導されるアルコキシカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等が挙げられる。

25 「アラルキルオキシカルボニル」とは、前記の「アラルキル」から誘導されるアラルキルオキシカルボニルを意味し、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アリールオキシカルボニル」とは、前記の「アリール」から、誘導されるアリールオキシカルボニルを意味し、例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルケニルオキシ」とは、前記の「アルケニル」から、誘導されるアルケニルオキシを意味し、例えば、ビニルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」とは、前記の「アルキル」から、誘導されるヒドロキシアルキルを意味し、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等が挙げられる。

10 「ハロゲン化アルキル」とは、前記の「アルキル」の水素原子をハロゲン原子で置換したハロゲン化アルキルを意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル等が挙げられる。

15 「アルキルチオ」とは、前記の「アルキル」から、誘導されるアルキルチオ、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられる。

「アルキレンジオキシ」とは、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>のアルキレンジオキシ、好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキレンジオキシを意味し、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ等が挙げられる。

20 「フェニレン」、「ナフチレン」、「チオフェンジイル」、「インドールジイル」、「オキサゾールジイル」、「オキサジアゾールジイル」、「チアジアゾールジイル」、「テトラゾールジイル」においては、置換可能な任意の2箇所で、隣接する基と結合しうる。

「アリール」「アラルキル」「ヘテロアリール」「ヘテロアラルキル」は、二トロ、アルコキシ、スルファモイル、置換されていてもよいアミノ、アシル、アシリオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルキニル、カルボキシ、アル

コキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シアノ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルチオ、 $-N=PPh_3$ 、オキソ、チオキソ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリール、およびアルキレンジオキシから選ばれる  
5 1～3個の基で、置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。

本明細書中、他の用語と一緒にになって使用される上記に定義された語は、単独で用いられる場合と同じ意を表わす。

本発明に関する化合物のプロドラッグとしては、化学的または代謝的に分解で  
10 きる基を有する本発明に関する化合物の誘導体を意味し、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインピボにおいて薬学的に活性な本発明に関する化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

15 本発明に関する化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-ブロピルエステル、イソブロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N, N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

20 本発明に関する化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシリルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシリルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシリルオキシとしては、 $-OCOCC_2H_5$ 、 $-OCO$

(t-Bu)、-OCOC<sub>15</sub>H<sub>31</sub>、-OCO(m-COONa-Ph)、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COONa、-OCOCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-OCOCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等が挙げられる。

本発明に関する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と  
5 適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造  
されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に  
好ましいアミドとしては、-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>等が挙げられる。

特に、本発明は中枢神経系疾患予防および/または治療剤に関する発明である  
10 ので、脳（中枢）への移行性を高めるプロドラッグ化が好ましい。特に血液-脳  
関門（Blood-brain barrier; BBB）を透過することが重要である。一般的には、  
中枢への移行性を高めるには、脂溶性の高い保護基等を導入することが行われる。  
特に低分子化合物の場合、BBB透過性と親油性（例えば、Log P値、cLog  
15 P値）との間に良好な相関関係が認められているので、それらの値を参考に導  
入する保護基を選定することができる（Oldendorf, W. H. (1974) Proc. Soc. Exp.  
Biol. Med. 147, 813-816）。

また、Bodor, N. & Brewster, M. E. (1983) Pharmacol. Ther. 19, 337-386 に記  
載されているような Locking in 現象を利用した薬物送達システムを利用して  
よい。

20 従って、疎水性が大きい親化合物であっても、このようなプロドラッグ化によ  
って中枢神経系疾患予防および/または治療剤として使用することができる。

また、脳（中枢）への移行性を促進する侵襲的な方法としては、①脳室内・脳  
腔内投与、② Osmotic opening 法、③透過性促進剤の利用などが挙げられる（医  
薬品の開発 薬物送達法 13巻 280-294 廣川書店）。

25 この他、脳由来の脂質で調製したリポソームに薬物を封入することによっても  
薬物の脳への送達を可能にすることができる（Naoi, M. & Yagi, K. (1980)

Biochem. Int. 1, 591-596)。

本発明に関する化合物、またはそのプロドラッグの製薬上許容される塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩等）、

- 5 アルカリ土類金属塩、（例えば、カルシウム塩等）、有機塩基（例えば、トロメタミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、2-アミノブタン、t-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、n-ブチルメチルアミシクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-イソプロピルシクロヘキシルアミン、フルフリルアミン、ベンジルアミン、メチルベンジルアミン、ジベンジルアミン、N,
- 10 N-ジメチルベンジルアミン、2-クロロベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、1-ナフチレンメチルアミン、ジフェニルベンジルアミン、トリフェニルアミン、1-ナフチルアミン、1-アミノアントラセン、2-アミノアントラセン、デヒドロアビエチルアミン、N-メチルモリホリンもしくはピリジン）との塩、またはアミノ酸塩（例えば、リジン塩もしくはアルギニン塩等）を挙げ
- 15 15. ることができる。

水和物とは、本発明に関する化合物、そのプロドラッグ、またはそれらの製薬上許容される塩の水和物を意味し、例えば、1水和物、2水和物を挙げることができる。

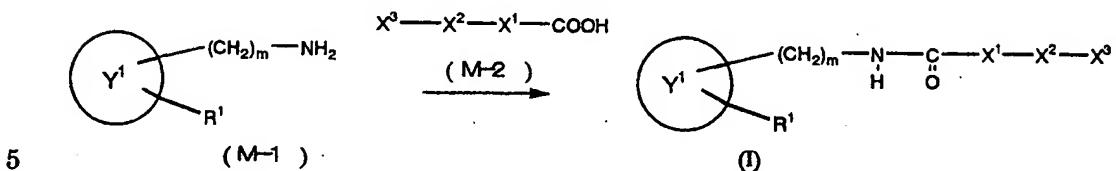
- 20 本発明に関する化合物は、その全ての立体異性体(ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマーなど)またはラセミ体を含む。

さらに、本発明に関する化合物には $\alpha$ 鎖に関してZ配置およびE配置が存在し得るが、本発明はいずれかの配置を有する化合物、あるいはその両者の混合物を包含する。

- 25 これら TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物は、明細書（特願平11-062721、WO99/15502、特公平5-79060、WO97/008

53)、文献 (Medicinal Research Reviews, Vol. 11, No. 5, 503-579 (1991) およびそのリファレンス文献) 等に従って製造することができる。

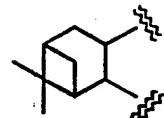
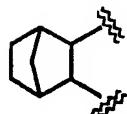
式 (I) で示される化合物の一般的調製法を以下に示す。



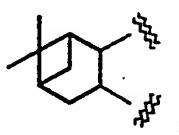
(式中、



は、



、または



R¹は $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-COO R^2$ または $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-COO R^2$ ; R²は水素またはアルキル; mは0または1; X¹は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール; X²は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-C(=N-O-CH_3)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C(=O)-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-SO_2-CH_2-$ 、 $-SO_2-NH-$ 、または $-NH-SO_2-$ ; X³は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。)

式(I)で示される化合物は上記の反応式に示されるように、式(M-1)で示されるアミノ化合物に式(M-2)で示されるカルボン酸またはその反応性誘導

体を反応させることにより製造することができる。

本反応における原料化合物(M-1)中、R<sup>1</sup>が式： $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-COOMe$ で示される基であり、m=0であり、Yが[2.2.1]ビシクロ骨格である化合物、即ち7-(3-アミノ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-5-ヘプテン酸メチルは、特公平5-79060号公報に記載された公知化合物である。その他の原料化合物も当業者であれば、本公報に記載の教示に従って製造することができる。

式(M-2)で示されるカルボン酸は、X<sup>1</sup>を有するカルボン酸またはその反応性誘導体とX<sup>3</sup>を有する化合物を結合させることにより得られる。結合反応は、X<sup>2</sup>の種類により、それぞれ反応および条件を選択して、当業者なら容易に行うことができる。

式(M-2)で示されるカルボン酸の反応性誘導体とは、対応する酸ハロゲン化物(例えば、塩化物、臭化物、沃化物)、酸無水物(例えば、堿もしくは酢酸との混合酸無水物)、活性エステル(例えば、スクシンイミドエステル)などを意味し、通常アミノ基のアシリ化に使用するアシリ化剤を包含する。

例えば、酸ハロゲン化物とするときは、ハロゲン化チオニル(例えば、塩化チオニル)、ハロゲン化リン(例えば、三塩化リン、五塩化リン)、ハロゲン化オキザリル(例えば、塩化オキザリル)等と公知の方法(例えば、新実験化学講座14巻1787頁(1978); Synthesis 852-854(1986); 新実験化学講座22巻115頁(1992))に従って反応させればよい。

反応は通常のアミノ基のアシリ化反応の条件に従って行えばよく、例えば、酸ハロゲン化物による縮合反応の場合、溶媒としてエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、ベンゼン系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム)、その他、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどを使用し、要すれば塩

基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基）の存在下、冷却下ないし室温あるいは加熱下、好ましくは-20°Cないし氷冷下あるいは室温ないし反応系の加熱還流温度で、数分ないし数10時間、好ましくは0.5時間ないし24時間、より好ましくは1時間ないし12時間実施すればよい。

また、カルボン酸（M-2）を反応性誘導体とはせずに、遊離のまま使用する場合には、アミンとカルボン酸の縮合反応に使用する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール等）の存在下に反応させる。

式（M-2）で示される化合物のX<sup>1</sup>またはX<sup>3</sup>の「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基として、例えばヒドロキシ基、アミノ基が置換している場合は、常法に従ってアセチル基等で保護して反応させねばよい。

他の反応性誘導体あるいは遊離の酸（M-2）とアミン（M-1）との反応においても、各反応性誘導体あるいは遊離酸の性質に応じて、公知の方法に従い、反応条件を定めればよい。反応生成物は通常の精製法、例えば、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶法などにより、精製することができる。

なお、化合物（I）の式：X<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-CONH-で示される基は、上記のように、カルボン酸またはその反応性誘導体であるX<sup>3</sup>-X<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-COOH（M-2）を用いて、アミン（M-1）との反応によって導入してもよいし、X<sup>1</sup>を有するカルボン酸またはその反応性誘導体とアミン（M-1）との反応後に、X<sup>3</sup>を有する化合物を反応させて導入してもよい。

「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」上に置換基を導入する場合は、カルボン酸またはその反応性誘導体（M-2）とアミン（M-1）との反応前または反応後に、官能基変換を行えばよい。

例えば、混酸等を用いてニトロ化を行い、ニトロ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。さらに、塩酸中、すず等を用いて還元することによ

って、アミノ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。さらに、ジアゾ化を行い、アルカリ加水分解を行うことにより、ヒドロキシ基で置換され

5 芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。また、ジアゾ体にアルコールを反応させることにより、アルコキシ基で置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができ。また、サンドマイヤー反応、すなわち、ジアゾ体に第一銅塩 ( $CuCl_2$ 、 $CuBr_2$ 等) を反応させることにより、ハロゲンに置換された芳香族ヘテロ環化合物を得ることができる。また、ハロゲンに置換された芳香族ヘテロ環化合物は、芳香族ヘテロ環化合物に直接塩素等を反応することによっても得ることができる。これらの方法を使い分けることにより、ハロゲンを所望の位置に導入することができる。アルキル、アルケニル、アシルは、無水塩化アルミニウム等とアルキル化剤、アルケニル化剤、アシル化剤を用いて、フリーデルクラフツ反応により、直接芳香族ヘテロ環に導入することができる。

10 15 式 (I) で示される化合物において、所望により、対応するエステル誘導体とすることもできる。例えば、エステル誘導体はカルボン酸を公知の方法に従いエステル化することにより製造することができる。

式 (II) ~式 (IV) で示される化合物は、上記の式 (I) で示される化合物の製造法に準じて、または WO 99/15502、特公平 5-79060、W 20 097/00853 に記載の方法で製造することができる。

本発明に関する化合物を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明に関する化合物を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの

経皮投与用製剤などの非経口製剤とすることもできる。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例、

- 5 トウモロコシでん粉）、充填剤（例、ラクトース、微結晶性セルロース）、崩壊剤（例、でん粉グリコール酸ナトリウム）又は滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム）などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤（例、メチルセルロース）、乳化剤（例、レシチン）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として用いる。

本発明に関する化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年令、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1 kgあたり、1日0.01～100 mg、好ましくは0.01～10 mg、より好ましくは0.01～1 mg、非経口投与の場合、体重1 kgあたり、1日0.001～100 mg、好ましくは0.001～1 mg、より好ましくは0.001～0.1 mgを投与する。これを1～4回に分割して投与すればよい。

20

$\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用を有する化合物は、ラットの脳の左線条体にアミロイド $\beta$ 蛋白質を注射することにより生じるラットの回転行動を有意に抑制し、アミロイド $\beta$ 蛋白質の関与する中枢神経系疾患の予防および／または治療剤として使用することができる。

- 25 また、 $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用を有する化合物は、インビトロでアミロイド $\beta$ 蛋白質による神經細胞変性に対して抑制作用を示し、アミロイド $\beta$ 蛋白質の沈着

に起因する神経細胞変性と関連した疾患の治療剤として使用することができる。

さらに、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物はインヒボで軸索切断による神経細胞死に対して抑制作用を示し、軸索切断に起因する神経細胞死と関連した疾患の治療剤として使用することができる。

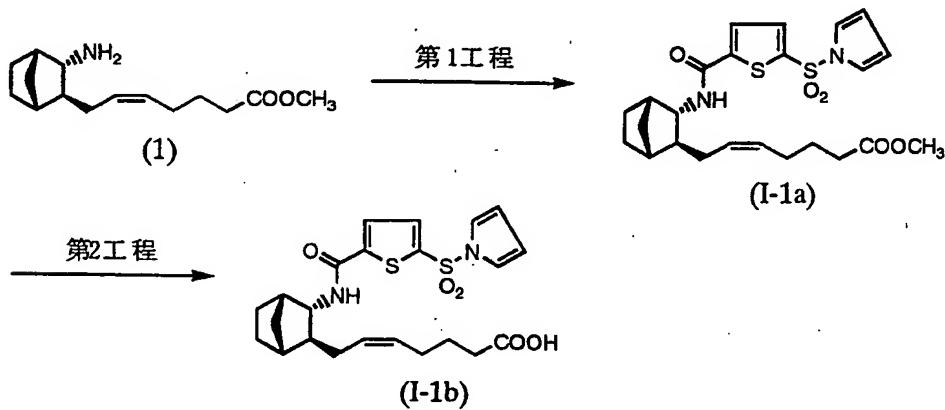
5 また、TXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物も、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物と同様、上記に示した用途で使用することができる。

以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

10

### 実施例 1

(5Z)-7-{(1R,2S,3S,4S)-3-[5-(ピロール-1-スルホニル)-チオフェン-2-イルカルボニルアミノ]-ビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸 (I-1b) の製造



15 第1工程

(5Z)-7-{(1R,2S,3S,4S)-3-アミノビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル}-5-ヘプテン酸メチル (1) (251mg, 1mmol) をテトラヒドロフラン (4ml) に溶解し、5-(ピロール-1-スルホニル)-チオフェン-2-カルボン酸 (257mg, 1mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (13.5mg, 0.1mmol) を加え氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル)-カルボジイミド (186mg, 1.2mmol) を加えた後、室温まで昇温

し、25°Cで16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、トルエンで抽出した。有機層を希塩酸、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル=6:1）で精製し、(5Z)-7-[(1R,2S,3S,4S)-3-[5-(ピロール-1-スルホニル)-チオフェン-2-イルカルボニルアミノ]-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸メチル(I-1a) 412mgを得た。収率83.9%。無色油状物。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08(1H, m), 1.16~1.32(2H, m), 1.56~1.73(4H, m), 1.98~2.13(5H, m), 2.31(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.63(3H, s), 3.79(1H, m), 5.30~5.45(2H, m), 6.28(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.33 and 7.16(each 2H, each t, each  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.40 and 7.57(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

## 第2工程

(5Z)-7-[(1R,2S,3S,4S)-3-[5-(ピロール-1-スルホニル)-チオフェン-2-イルカルボニルアミノ]-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸メチル(I-1a) (350mg, 0.713mmol) をメタノール(1ml)、テトラヒドロフラン(0.5ml)に溶解し、氷冷下、4N-水酸化ナトリウム(0.5ml, 2mmol)を加えた後、室温まで昇温し、25°Cで2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層に5N-塩酸(0.5ml)を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧で留去した後、残留物(308mg)を酢酸エチル:n-ヘキサン(3:4)から再結晶し、針状結晶として(5Z)-7-[(1R,2S,3S,4S)-3-[5-(ピロール-1-スルホニル)-チオフェン-2-イルカルボニルアミノ]-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸(I-1b) 234mgを得た。収率68.8%。mp.113~114°C。

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09(1H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.34~1.52(2H, m), 1.56~1.75(4H, m), 2.00~2.18(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.22(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.35 and 7.17(each 2H, each t, each  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.37 and 7.56(each 1H, each d, each  $J=$

3.9Hz).

IR(Nujol): 3369, 3143, 3124, 3068, 2678, 1710, 1626, 1593, 1374, 1200, 1171 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{26.5} + 75.5 \pm 1.2^\circ$  (c=1.004, MeOH)

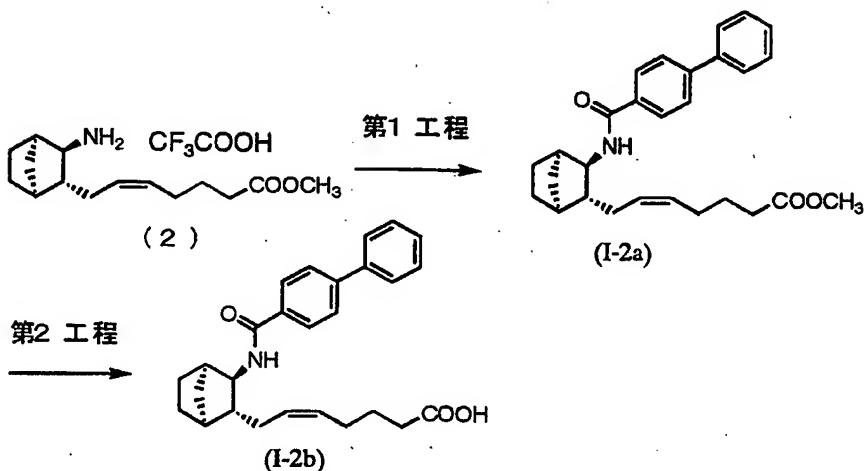
5 元素分析 ( $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2$ )

計算値 (%) : C, 57.96; H, 5.92; N, 5.88; S, 13.45

実測値 (%) : C, 57.99; H, 5.88; N, 5.66; S, 13.50

実施例 2

10 (5Z)-7-[(1S,2R,3R,4R)-3-(4-ビフェニル)カルボニルアミノ-ビシクロ [2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸(I-2b)の製造



第1工程

(5Z)-7-[(1S,2R,3R,4R)-3-アミノビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸メチル トリフルオロ酢酸塩 (2) (特公平5-79060号、参考例4に準じて製造) 232 mg (0.636 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン 0.279 ml (2.0 mmol) と 4-ビフェニルカルボニルクロリドを加え、同温度で7時間攪拌する。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1:4) で精製し、(5Z)-7-[(1S,2R,3R,4R)-3-

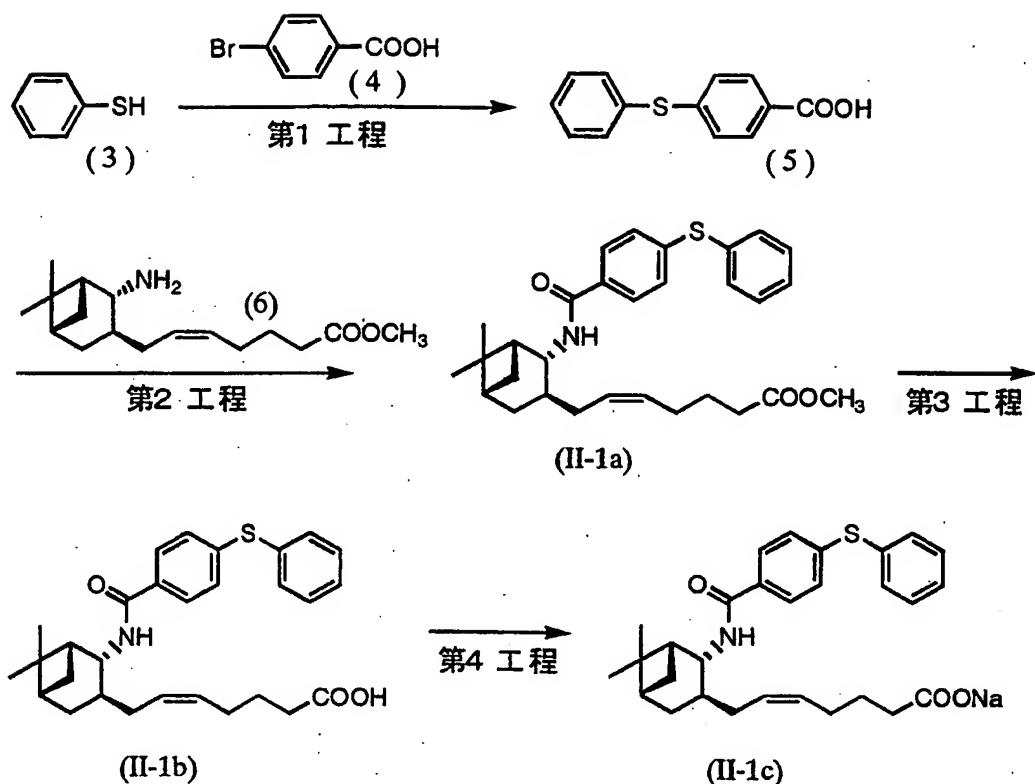
(4-ビフェニル)カルボニルアミノビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸  
メチル (I-2a) 221 mg (0.512 mmol) を得た。

## 第2工程

上記化合物 (I-2a) (190 mg, 0.440 mmol) をメタノール (6 ml) に溶  
5 解し、氷冷下 1 N KOH (1.10 ml, 1.10 mmol) を加え室温で 15 時間攪  
拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に水 (20 ml) と 1 N HCl (2 ml)  
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後硫酸ナトリウム  
で乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：  
ヘキサン = 1 : 1) (0.3% 酢酸) で精製して (5Z)-7-[(1S,2R,3R,4R)-3-(4-ビフ  
10 ェニル)カルボニルアミノビシクロ [2.2.1] ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸 (I-2b)  
172 mg (0.412 mmol) を得た。収率 94%。

## 実施例 3

(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ-6,6-ジメチルビシ  
15 クロ [3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸ナトリウム (II-1c) の製造



### 第1工程

チオフェノール（3）（4.06g, 37mmol）、4-ブロモ安息香酸（4）（7.07g, 35mmol）、酸化銅（2.67g, 18.7mmol）をキノリン（18ml）と窒素下、190°Cで1

5 時間加熱攪拌した。110°Cに冷やした反応物を6N塩酸（52ml）に注ぎ込み、沈殿物を6N塩酸、水で洗浄した。この沈殿物を酢酸エチル：n-ヘキサンで再結晶し、mp 178–179°Cの化合物（5）を得た（4.28g、収率53%）。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.21(2H,d,J=8.7Hz), 7.40–7.42(3H,m), 7.50–7.53(2H,m), 7.95(2H,d,J=8.7Hz).

IR(Nujol): 3523, 3062, 3007, 2884, 2670, 2549, 1730, 1690, 1595, 1561, 1491cm<sup>-1</sup>

この合成法は D. Hands, H. Marley, S. J. Skittrall and S. HB. Wright, J. Heterocyclic Chem., 23, 1333 (1986)を参考にした。

### 第2工程

(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-アミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル] -

5 .ヘプテン酸メチル (6) (1.83g, 6.56mmol) をテトラヒドロフラン(3ml)に溶解、次いで 4-フェニルチオ安息香酸 (5) (1.51g, 6.56mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(88mg)そして 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.32 g, 8.53mmol)を加え室温で一晩放置した。反応液は希塩酸で希釈して、トルエンで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して化合物 (II-1a) を油状物として得た(3.181g、収率 98.4%)。

$[\alpha]_{D}^{22} +61.8^{\circ}$  (c=1.00, CH<sub>3</sub>OH)

#### 10 元素分析(C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>S)

計算値(%):C, 73.28;H, 7.59;N, 2.85;S, 6.52

実測値(%):C, 73.02;H, 7.63;N, 2.91;S, 6.53

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96(1H,d,J=10.5Hz), 1.10and1.22(each3H,eachs), 1.49 – 1.73(3H,m), 1.83 – 2.45(11H,m), 3.62(3H,s), 4.27(1H,m), 5.32 – 5.49(2H,m), 6.19(1H, d,J=8.1Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 7.34 – 7.46(5H,m), 7.62(2H,d,J=8.4Hz)

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3453, 3030, 3015, 2924, 2870, 1730, 1652, 1595, 1583, 1557, 1513, 1480cm<sup>-1</sup>

#### 第3工程

化合物 (II-1a) (3.181 g, 6.47mmol)をメタノール (32ml) に溶解し、4 N 水酸化ナトリウム(5.7ml, 22.6mmol)を加え 45°Cで 4.5 時間加温、攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で溶媒を留去して化合物 (II-1b) を無色アモルファス状として得た(3.113g、収率 99.5%)。

$[\alpha]_{D}^{22} +61.0^{\circ}$  (c=1.01, CH<sub>3</sub>OH)

#### 25 元素分析(C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値(%):C, 72.65;H, 7.48;N, 2.92;S, 6.69

寒測值(%):C,72.50;H,7.45;N,3.19;S,6.69

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96(1H,d,J=10.2Hz), 1.10 and 1.22(each 3H, each s), 1.51–1.79(3H,m), 1.83–2.44(11H,m), 4.26(1H,m), 5.33–5.49(2H,m), 6.21(1H,d,J=8.7Hz), 7.25(2H,d,J=9.0Hz), 7.34–7.47(5H,m), 7.60(2H,d,J=9.0Hz)

- IR(CHCl<sub>3</sub>):3453,3062,3029,3014,2925,2870,1739,1708,1651,1595,1583,1557,1514,1481cm<sup>-1</sup>

第4工程

前記で得た化合物 (II-1b) (3.113g, 6.5mmol) をメタノール (30ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム (6.2ml) を加え溶液を減圧で濃縮した。残留物を少量の

- 10 の酢酸エチルに溶かし *n*-ヘキサンを加えた。不溶物は水 (60ml) に溶かし凍結乾燥して化合物 (II-1c) を無色アモルファス状として得た (3.138g、収率 96.4%)。

$[\alpha]_{D}^{23} +47.0^{\circ}$  ( $c \equiv 1.00$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

元素分析(C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>S Na · H<sub>2</sub>O)

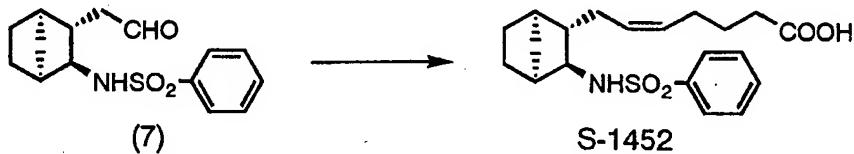
- 15 實測值(%):C.67.17;H.7.00;N.2.75;S.6.29;Na.4.35

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.964(1H,d,J=9.9Hz), 1.13 and 1.22(each 3H, each s), 1.54 – 1.69(3H,m), 1.94 – 2.39(11H,m), 4.12(1H,bs), 5.38 – 5.49(2H,m), 7.25(1H,d,J=8.4Hz), 7.36 – 7.46(5H,m), 7.68(2H,d,J=8.4Hz)

IR(KBr): 3435, 3058, 2985, 2921, 2867, 1635, 1595, 1562, 1522, 1482, 1439, 1412 cm<sup>-1</sup>

20

## 实施例 4



窒素雰囲気下、4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムプロマイド(14.8 g, 33.3 mmol)およびテトラヒドロフラン(80 ml)から成る懸濁液にカ

リウム tert-ブチレート(7.55 g, 67.3 mmol)を室温で加えた。室温のまま1時間攪拌した後、-20°Cに冷却してN-[(1S,2S,3S,4R)-3-ホルミルメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]ベンゼンスルホンアミド(7)(特開平2-256650号、参考例2)(3.25 g, 11.1 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 ml)をゆっくり加えた。-20°Cで約1時間半攪拌を続けた後、氷浴を除き、更に1時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、水及び食塩水で洗浄後濃縮した。得られた粗生成物にトルエンと1N水酸化ナトリウム溶液を加えて水層を分取した。有機層をもう一度水洗し、先程の水層と合わせた後、2N塩酸を加えた。酢酸エチルで抽出後、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(5Z)-7-[(1R,2S,3S,4S)-3-フェニルスルホニルアミノビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸(S-1452)を得た(3.29 g、収率79%)。

融点: 62°C

元素分析(C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Sとして)

計算値(%): C, 63.63; H, 7.21; N, 3.71; S, 8.49

実測値(%): C, 63.56; H, 7.21; N, 3.83; S, 8.43

[\alpha]<sub>D</sub>=+5.3±0.5°(CHCl<sub>3</sub>, C=1.003%, 22°C)

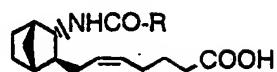
[\alpha]<sub>D</sub>=+27.1±0.7°(MeOH, C=1.015%, 24°C)

IR(Nujol) 3282, 3260, 3300, 2400, 1708, 1268, 1248, 1202, 1162, 1153,  
20 1095, 1076/cm

<sup>1</sup>H-NMR δ 0.88-2.10(m, 14H), 2.14(brs, 1H), 2.34(t, J=7.2Hz, 2H), 2.95-3.07(m, 1H); 5.13-5.35(m, 3H), 7.45-7.64(m, 3H), 7.85-7.94(m, 2H), 9.52(brs, 1H)

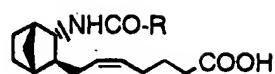
25 上記実施例と同様にして製造した化合物および物性値を以下に示す。

表 1



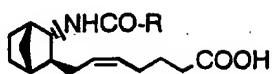
化合物番号	R	化合物番号	R
I-3		I-13	
I-4		I-14	
I-5		I-15	
I-6		I-16	
I-7		I-17	
I-8		I-18	
I-9		I-19	
I-10		I-20	
I-11		I-21	
I-12		I-22	

表 2



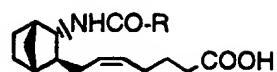
化合物番号	R	化合物番号	R
I-23		I-33	
I-24		I-34	
I-25		I-35	
I-26		I-36	
I-27		I-37	
I-28		I-38	
I-29		I-39	
I-30		I-40	
I-31		I-41	
I-32		I-42	

表 3



化合物番号	R	化合物番号	R
I-43		I-53	
I-44		I-54	
I-45		I-55	
I-46		I-56	
I-47		I-57	
I-48		I-58	
I-49		I-59	
I-50		I-60	
I-51		I-61	
I-52		I-62	

表 4



化合物番号	R	化合物番号	R
-------	---	-------	---

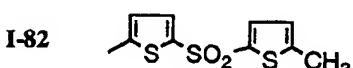
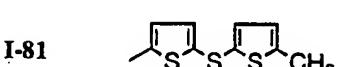
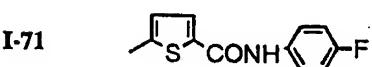
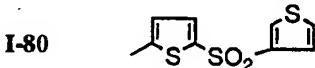
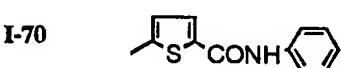
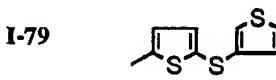
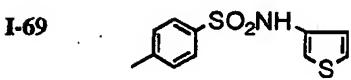
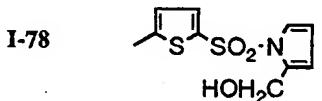
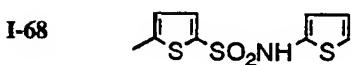
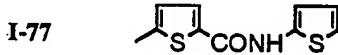
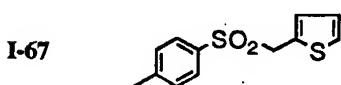
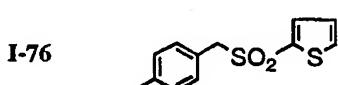
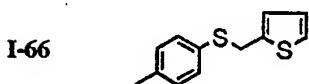
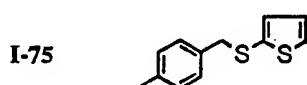
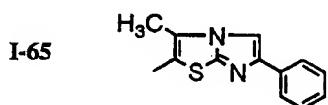
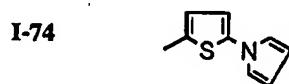
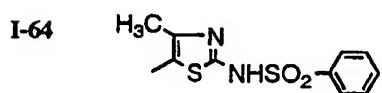
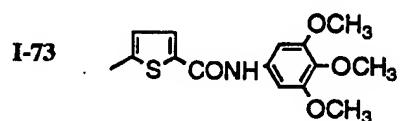
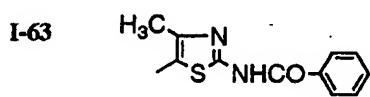
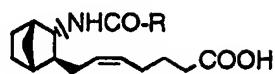
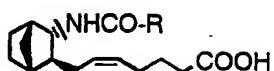


表 5



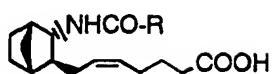
化合物番号	R	化合物番号	R
I-83		I-93	
I-84		I-94	
I-85		I-95	
I-86		I-96	
I-87		I-97	
I-88		I-98	
I-89		I-99	
I-90		I-100	
I-91		I-101	
I-92		I-102	

表 6



化合物番号	R	化合物番号	R
I-103		I-113	
I-104		I-114	
I-105		I-115	
I-106		I-116	
I-107		I-117	
I-108		I-118	
I-109		I-119	
I-110		I-120	
I-111		I-121	
I-112		I-122	

表 7



化合物番号	R	化合物番号	R
I-123		I-125	
I-124		I-126	

表 8



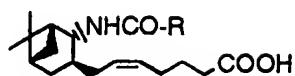
化合物番号	R	化合物番号	R
II-2		II-12	
II-3		II-13	
II-4		II-14	
II-5		II-15	
II-6		II-16	
II-7		II-17	
II-8		II-18	
II-9		II-19	
II-10		II-20	
II-11		II-21	

表 9



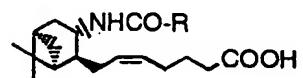
化合物番号	R	化合物番号	R
II-22		II-32	
II-23		II-33	
II-24		II-34	
II-25		II-35	
II-26		II-36	
II-27		II-37	
II-28		II-38	
II-29		II-39	
II-30		II-40	
II-31		II-41	

表 1 0



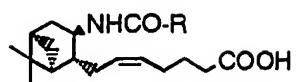
化合物番号	R	化合物番号	R
II-42		II-47	
II-43		II-48	
II-44		II-49	
II-45		II-50	
II-46			

表 1 1



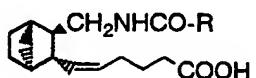
化合物番号	R	化合物番号	R
III-1		III-3	
III-2		III-4	

表 1 2



化合物番号	R	化合物番号	R
IV-1		IV-2	

表 1 3



化合物番号	R	化合物番号	R
V-1		V-7	
V-2		V-8	
V-3		V-9	
V-4		V-10	
V-5		V-11	
V-6			

## 物性データ

化合物 I - 3

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.23(1H, m), 1.28~1.32(2H, m), 1.44~

1.53(2H, m), 1.57~1.74(4H, m), 2.03~2.14(5H, m), 2.32(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ),

5 2.56(1H, m), 3.82(1H, m), 5.33~5.47(2H, m), 6.80(1H, m), 7.09~7.12(2H, m), 7.22(1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.63 and 7.86(each 1H, each d, each  $J=8.1\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3593, 3442, 3111, 1710, 1644, 1519, 1449  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +77.6 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.010$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

10 計算値 (%) : C, 67.76; H, 6.69; N, 3.16; S, 7.23

実測値 (%) : C, 67.64; H, 6.77; N, 3.17; S, 7.18

化合物 I - 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.40~1.50(2H,

m), 1.56~1.80(4H, m), 2.00~2.22(5H, m), 2.33(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H,

15 m), 3.84(3H, s), 3.85(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 6.18(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.93, 7.10, 7.44 and 7.59(each 2H, each d-like).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3448, 1708, 1650, 1594, 1514, 1494, 1483, 1288, 1248, 1032  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +82.8 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.000$ , MeOH)

20 元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 69.59; H, 6.97; N, 2.90; S, 6.64

実測値 (%) : C, 69.69; H, 6.93; N, 3.20; S, 6.57

化合物 I - 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.16~1.32(2H, m), 1.36~1.50(2H,

25 m), 1.54~1.80(4H, m), 2.00~2.22(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H, m), 3.82(1H, m), 3.83(3H, s), 5.29~5.42(2H, m), 6.14(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.

92(2H, d-like), 7.20~7.30(2H, m), 7.41~7.51(4H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3444, 2666, 1708, 1654, 1592, 1570, 1510, 1494, 1468, 1288, 1247, 1082 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{26} + 58.4 \pm 1.4^\circ$  (c=0.704, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 69.59; H, 6.97; N, 2.90; S, 6.64

実測値 (%) : C, 69.55; H, 6.93; N, 3.03; S, 6.57

化合物 I - 6

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.11(1H, m), 1.20~1.34(2H, m), 1.42~1.52(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 2.00~2.23(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.57(1H, m), 3.89(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.30(1H, d, J=7.2Hz), 6.37 and 7.12 (each 2H, each 2H, each J=2.1Hz), 7.42 and 7.83(each 2H, each d-like).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3448, 2662, 1708, 1653, 1609, 1499, 1334 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23} + 94.9 \pm 1.3^\circ$  (c=1.005, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 73.54; H, 7.45; N, 6.86

実測値 (%) : C, 73.43; H, 7.46; N, 7.01

化合物 I - 7

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.12~1.76(9H, m), 1.96~2.24(5H, m), 2.33(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H, m), 3.86(1H, m), 5.30~5.47(2H, m), 6.60(1H, d, J=6.9Hz), 7.05~7.23(5H, m), 7.55(1H, brs), 7.67 and 7.74(each 2H, each d, each J=8.7Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3439, 3368, 1708, 1653, 1600, 1519, 1496, 1487, 1401, 1347, 1165 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_{D}^{25} + 69.9 \pm 1.1^\circ$  (c=1.019, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値（%）：C, 64.80; H, 6.89; N, 5.60; S, 6.41

実測値（%）：C, 64.73; H, 6.56; N, 5.74; S, 6.41

### 化合物 I - 8

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.19~1.27(3H, m), 1.35~1.43(2H, m), 1.55~1.

5 80(4H, m), 1.90~2.08(3H, m), 2.11~2.21(2H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.  
53(1H, m), 3.74(1H, m), 5.29~5.48(2H, m), 6.44(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.15(1H,  
d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.46(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, m), 7.60(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.7  
6~7.78(2H, m), 7.89(1H, s).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3440, 3360, 3107, 1708, 1637, 1518, 1448, 1329, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $[\alpha]_{D}^{20}+55.5 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.003$ . MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値（%）：C, 59.31; H, 6.05; N, 5.53; S, 12.67

実測値（%）：C, 59.19; H, 6.12; N, 5.66; S, 12.50

### 化合物 I - 9

15 mp.193-194°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  : 1.18~1.59(9H, m), 1.93(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 1.  
99~2.07(4H, m), 2.21(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.36(1H, m), 5.30~5.40(2H, m), 7.  
25(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.54~7.63(3H, m), 7.69(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.99~8.02(3  
H, m), 11.6(1H, s), 12.00(1H, brs).

20 IR(Nujol): 3367, 3221, 3186, 3091, 3055, 2654, 1711, 1631, 1566, 1541, 13  
21  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{21}+74.6 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.006$ . MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ )

計算値（%）：C, 66.93; H, 6.48; N, 6.00; S, 6.87

25 実測値（%）：C, 66.76; H, 6.44; N, 5.88; S, 6.76

### 化合物 I - 10

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.18~1.34(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.56~1.77(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(1H, m), 3.86(1H, m), 5.31~5.54(2H, m), 6.26(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.31 and 7.14 (each 2H, each t, each  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.84 and 7.88(each 2H, each d, each  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3515, 3441, 3144, 2669, 1708, 1662, 1515, 1486, 1455, 1376  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{22}+77.4 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.004$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

10 計算値 (%) : C, 63.32; H, 6.46; N, 6.91; S, 6.76

実測値 (%) : C, 63.23; H, 6.49; N, 5.88; S, 6.67

#### 化合物 I - 1 1

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.18~1.29(2H, m), 1.42~1.46(2H, m), 1.56~1.79(4H, m), 2.03~2.20(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.82(1H, m), 4.12(2H, s), 5.29~5.43(2H, m), 6.04(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.09(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.22~7.34(5H, m), 7.67(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3446, 2669, 1708, 1647, 1549, 1508, 1454  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{21.5}+68.8 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.016$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

20 計算値 (%) : C, 71.07; H, 7.16; N, 3.19; S, 7.30

実測値 (%) : C, 71.05; H, 7.11; N, 3.38; S, 7.33

#### 化合物 I - 1 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.10~1.30(2H, m), 1.40~1.46(2H, m), 1.56~1.77(4H, m), 2.00~2.22(5H, m), 2.33(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.83(1H, m), 5.28~5.42(2H, m), 6.26(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.15 and 7.63 (each 2H, each d, each  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.53(1H, m), 7.78~7.82(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3515, 3446, 3371, 3138, 1708, 1648, 1610, 1496, 1163 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{22.5+66.5 \pm 1.1^\circ}$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.4H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 64.11; H, 6.93; N, 5.54; S, 6.34

5 実測値 (%) : C, 64.05; H, 6.63; N, 5.56; S, 6.12

#### 化合物 I - 1 3

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19~1.31(3H, m), 1.36~1.44(2H, m), 1.55~1.78(4H, m), 1.85~2.02(2H, m), 2.05(1H, m), 2.13~2.47(4H, m), 2.57(1H, m), 3.71(1H, m), 5.31~5.54(2H, m), 6.53(1H, d, J=6.9Hz), 7.14~7.32(5H, m), 7.47(1H, br), 8.05 and 8.13(each 1H, each d, each J=1.5Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3360, 3262, 1709, 1649, 1542, 1496, 1349, 1160 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23+59.1 \pm 1.1^\circ}$  (c=1.001, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 59.31; H, 6.05; N, 5.53; S, 12.67

15 実測値 (%) : C, 59.17; H, 6.01; N, 5.49; S, 12.37

#### 化合物 I - 1 4

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.18~1.32(3H, m), 1.38~1.47(2H, m), 1.55~1.78(4H, m), 1.90~2.08(3H, m), 2.15~2.31(2H, m), 2.32~2.49(2H, m), 2.59(1H, m), 3.74(1H, m), 5.33~5.53(2H, m), 6.35 and 7.17(each 2H, each t, each J=2.4Hz), 6.47(1H, d, J=6.3Hz), 8.21 and 8.22(each 1H, each d, each J=1.5Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3506, 3412, 3144, 3107, 1727, 1709, 1656, 1540, 1504, 1456, 1382, 1166 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23+63.8 \pm 1.0^\circ}$  (c=1.005, MeOH)

25 元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 57.53; H, 5.96; N, 5.83; S, 13.35

実測値（%）：C, 57.44; H, 5.96; N, 6.00; S, 13.35

化合物 I - 1 5

mp. 128-130°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16~1.34(3H, m), 1.40~1.81(6H, m), 2.37(2H, 5 t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.57(1H, m), 3.89(1H, m), 5.35~5.51(2H, m), 6.37 and 7.20 (each 2H, each d, each  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

IR(Nujol): 3371, 3097, 2662, 1716, 1703, 1671, 1652, 1530, 1367, 1361, 1187, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +47.5 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.003$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ )

計算値（%）：C, 57.96; H, 5.92; N, 5.88; S, 13.45

実測値（%）：C, 58.05; H, 5.91; N, 5.83; S, 13.38

化合物 I - 1 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.20~1.32(2H, m), 1.42~1.47(2H, 15 m), 1.58~1.75(4H, m), 2.01(3H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 2.00~2.16(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(1H, m), 3.86(1H, m), 5.31~5.44(2H, m), 6.14(1H, dd,  $J=1.5$  and 3.0Hz), 6.29(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.86(1H, m), 7.04(1H, t,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.84(4H, s).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3441, 2667, 1708, 1661, 1515, 1485, 1375, 1260, 1178 c

20  $\text{m}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +73.8 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.001$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値（%）：C, 64.20; H, 6.67; N, 5.76; S, 6.59

実測値（%）：C, 64.14; H, 6.65; N, 5.85; S, 6.86

25 化合物 I - 1 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20~1.31(3H, m), 1.40~1.47(2H, m), 1.57~1.

80(4H, m), 2.00~2.30(5H, m), 2.37(2H, t, J=6.9Hz), 2.60(1H, m), 3.84(1H, m), 5.32~5.50(2H, m), 6.32(2H, t, J=2.4Hz), 6.63(1H, d, J=6.6Hz), 7.16(2H, t, J=2.4Hz), 7.55(1H, t, J=8.0Hz), 7.89(1H, m), 8.06(1H, d, J=7.8Hz), 8.30(1H, t, J=1.7Hz).

5 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3394, 3145, 1726, 1709, 1659, 1374 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} +60.3 \pm 1.0^\circ$  (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 63.32; H, 6.46; N, 5.91; S, 6.76

実測値 (%): C, 63.39; H, 6.50; N, 6.16; S, 6.80

#### 10 化合物 I - 1 8

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.10(1H, m), 1.20~1.32(2H, m), 1.45(2H, t, J=6.9Hz), 1.58~1.74(4H, m), 2.04~2.16(5H, m), 2.28(3H, s), 2.35(2H, t, J=6.9Hz), 2.55(1H, m), 3.87(1H, m), 5.31~5.44(2H, m), 5.96(1H, m), 6.18(1H, t, J=3.3Hz), 6.32(1H, d, J=7.5Hz), 7.25(1H, dd, J=1.8 and 3.3Hz), 7.78 and 7.85(each 2H, each d, each J=8.7Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3441, 1708, 1661, 1515, 1487, 1368, 1164 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} +74.0 \pm 1.1^\circ$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 63.96; H, 6.69; N, 5.74; S, 6.57

20 実測値 (%): C, 63.97; H, 6.69; N, 5.98; S, 6.54

#### 化合物 I - 1 9

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.07(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.41~1.49(2H, m), 1.56~1.76(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.55(1H, m), 3.86(1H, m), 5.09(2H, s), 5.29~5.43(2H, m), 6.19(2H, t, J=2.1Hz), 6.25(1H, d, J=7.5Hz), 6.67(2H, t, J=2.1Hz), 7.13 and 7.70(each 2H, each d, each J=8.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3446, 3103, 2667, 1708, 1653, 1523, 1497 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup>+57.7±1.0° (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)

計算値 (%) : C, 73.63; H, 7.70; N, 6.60

5 実測値 (%) : C, 73.72; H, 7.77; N, 6.76

### 化合物 I - 2 0

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05(1H, m), 1.15~1.30(2H, m), 1.36~1.45(2H, m), 1.55~1.72(4H, m), 2.00~2.14(5H, m), 2.32(2H, t, J=7.2Hz), 2.51(1H, m), 3.82(1H, m), 5.28~5.42(2H, m), 6.22(2H, d, J=7.5Hz), 6.68(1H, d, J= 10 3.6Hz), 7.22~7.34(2H, m), 7.52~7.55(2H, m), 7.76 and 7.88(each 2H, each d, each J=8.7Hz), 7.97(1H, d, J=8.1Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3480, 3440, 3145, 3117, 1708, 1661, 1516, 1485, 1445, 1377, 1130 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup>+65.9±1.1° (c=1.010, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 66.21; H, 6.25; N, 5.33; S, 6.10

実測値 (%) : C, 66.34; H, 6.30; N, 5.63; S, 5.84

### 化合物 I - 2 1

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13(1H, m), 1.20~1.31(2H, m), 1.44(2H, t, J =6.8Hz), 1.59~1.72(4H, m), 2.03~2.20(5H, m), 2.32(2H, t, J=7.2Hz), 2.54 (1H, m), 3.83(1H, m), 4.62(2H, s), 5.31~5.45(2H, m), 6.25~6.26(2H, m), 6.57(1H, d, J=7.2Hz), 7.25(1H, m), 7.81(4H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3581, 3518, 3440, 3149, 1708, 1660, 1517, 1486, 1371, 1150 cm<sup>-1</sup>.

25 [ $\alpha$ ]D<sup>27</sup>+72.2±1.1° (c=1.007, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S)

計算値 (%) : C, 62.38; H, 6.44; N, 5.60; S, 6.40

実測値 (%) : C, 62.17; H, 6.52; N, 5.71; S, 6.40

### 化合物 I - 2 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  : 1.18~1.33(3H, m), 1.43~1.60(6H, m), 1.92

5 ~2.30(5H, m), 2.20(2H, t, J=7.5Hz), 2.38(1H, m), 3.67(1H, m), 5.30~5.36  
(2H, m), 6.85(1H, d, J=4.8Hz), 7.27(1H, d, J=4.8Hz), 7.86 and 7.94(each  
2H, each d, each J=8.7Hz), 8.37(1H, d, J=6.9Hz).

IR(KBr): 3360, 3151, 3103, 1707, 1635, 1569, 1530, 1328, 1284, 1140 cm<sup>-1</sup>.

1.

10 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup>+67.4±1.1° (c=1.007, DMSO)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 56.62; H, 5.86; N, 8.24; S, 12.60

実測値 (%) : C, 56.74; H, 5.96; N, 8.30; S, 12.31

### 化合物 I - 2 3

15 mp. 231-232°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  : 1.19~1.61(9H, m), 1.95~2.08(5H, m), 2.21  
(2H, t, J=7.2Hz), 2.40(1H, m), 3.71(1H, m), 5.34~5.37(2H, m), 7.31 and 7.  
59(each 1H, each d, each J=3.6Hz), 7.98 and 8.16(each 2H, each d, each  
J=8.7Hz), 8.41(1H, d, J=7.2Hz).

20 IR(KBr): 3336, 3185, 2541, 1675, 1631, 1548, 1324, 1295, 1163 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup>+84.5±1.3° (c=1.000, DMSO)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S)

計算値 (%) : C, 64.22; H, 6.25; N, 8.99; S, 6.86

実測値 (%) : C, 64.13; H, 6.10; N, 8.92; S, 7.08

### 化合物 I - 2 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.14(1H, m), 1.22~1.35(2H, m), 1.44~1.53(2H,

m), 1.58~1.78(4H, m), 2.02~2.28(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.58(1H, m), 3.87(1H, m), 5.15~5.48(2H, m), 6.29 and 7.18(each 2H, each t, J=2.4Hz), 6.38(1H, d, J=7.2Hz), 7.77(1H, dd, J=1.8 and 8.7Hz), 7.82(1H, s), 7.91(1H, d, J=8.7Hz), 8.34(1H, d, J=1.8Hz).

- 5 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3441, 3423, 3144, 2670, 1708, 1530, 1501, 1374, 1164 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{26} +96.1 \pm 1.4^\circ$  (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 61.16; H, 5.78; N, 5.28; S, 12.09

- 10 実測値 (%) : C, 61.17; H, 5.74; N, 5.35; S, 12.12

#### 化合物 I - 2 5

- 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.17~1.31(2H, m), 1.39~1.48(2H, m), 1.56~1.77(4H, m), 1.99~2.20(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H, m), 3.84(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 6.20(1H, d, J=7.2Hz), 7.10~7.17(3H, m), 7.32(1H, dd, J=1.2 and 3.6Hz), 7.54(1H, dd, J=1.2 and 5.4Hz), 7.60~7.64(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3447, 2669, 1708, 1651, 1596, 1515, 1483 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{26} +84.7 \pm 1.2^\circ$  (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

- 20 計算値 (%) : C, 65.64; H, 6.43; N, 3.06; S, 14.02

実測値 (%) : C, 65.58; H, 6.41; N, 3.10; S, 13.82

#### 化合物 I - 2 6

- 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 1.13(1H, m), 1.20~1.33(2H, m), 1.41~1.50(2H, m), 1.56~1.77(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.37(2H, t, J=7.2Hz), 2.55(1H, m), 3.87(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.48(1H, d, J=7.2Hz), 7.10(1H, dd, J=3.9 and 5.1Hz), 7.68(1H, dd, J=1.2 and 5.1Hz), 7.69(1H, dd, J=1.2 and 3.

9Hz), 7.84~7.88 and 7.95~7.99(each 2H, each m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3441, 3382, 1708, 1659, 1515, 1329, 1158 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{26}+75.7 \pm 1.2^\circ$  (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

5 計算値 (%) : C, 61.58; H, 5.99; N, 2.87; S, 13.15

実測値 (%) : C, 61.36; H, 6.05; N, 2.91; S, 13.13

### 化合物 I - 2 7

mp.213-215°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  : 1.18~1.61(9H, m), 1.95~2.10(5H, m), 2.21

10 (2H, t, J=7.5Hz), 2.40(1H, m), 3.71(1H, m), 5.33~5.38(2H, m), 7.19(1H, m), 7.87(1H, m), 7.96 and 8.10(each 2H, each d, each J=8.2Hz), 8.21(1H, d, J=8.6Hz), 8.40(1H, m), 10.92(1H, s), 12.05(1H, brs).

IR(Nujol): 3337, 3249, 3205, 3132, 2524, 1678, 1632, 1545, 1433, 1305 cm<sup>-1</sup>.

15  $[\alpha]_D^{23}+85.2 \pm 2.5^\circ$  (c=0.505, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 69.72; H, 6.80; N, 9.03

実測値 (%) : C, 69.76; H, 6.75; N, 8.76

### 化合物 I - 2 8

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(1H, m), 3.85(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 6.17(1H, d, J=6.9Hz), 7.07(1H, dd, J=1.2 and 5.1Hz), 7.15(2H, d J=8.7Hz), 7.43(1H, dd, J=3.0 and 5.1Hz), 7.51(1H, dd, J=1.2 and 3.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz).

25 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3447, 3110, 2666, 1708, 1651, 1596, 1515, 1482 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{27}+85.9 \pm 1.3^\circ$  (c=1.007, MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{29}NO_3S_2$ )

計算値 (%) : C, 65.90; H, 6.42; N, 3.07; S, 14.07

実測値 (%) : C, 65.60; H, 6.36; N, 3.36; S, 13.86

化合物 I - 2 9

5 mp. 123-125°C

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.12(1H, m), 1.18~1.34(2H, m), 1.42~1.50(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 2.02~2.21(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.55(1H, m), 3.88(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.42(1H, d,  $J=6.0Hz$ ), 7.31(1H, d,  $J=5.1Hz$ ), 7.40(1H, dd,  $J=3.0$  and  $5.1Hz$ ), 7.87 and 7.96(each 2H, each d, ea ch  $J=8.7Hz$ ), 8.11(1H, d,  $J=3.0Hz$ ).

IR(Nujol): 3286, 3108, 2671, 1701, 1641, 1546, 1327, 1156  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{27}+75.3 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.004$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{29}NO_5S_2$ )

計算値 (%) : C, 61.58; H, 5.99; N, 2.87; S, 13.15

15 実測値 (%) : C, 61.39; H, 5.94; N, 3.02; S, 12.99

化合物 I - 3 0

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.12(1H, m), 1.23~1.34(2H, m), 1.43~1.52(2H, m), 1.58~1.79(4H, m), 2.02~2.24(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.53(1H, m), 3.87(1H, m), 5.32~5.45(2H, m), 6.11(1H, d,  $J=3.6Hz$ ), 6.28(1H, d,  $J=7.5Hz$ ), 6.35 and 7.09(each 2H, each t, each  $J=2.1Hz$ ), 7.16(1H, d,  $J=3.6Hz$ ).

IR( $CHCl_3$ ): 3512, 3438, 3142, 1741, 1709, 1653, 1623, 1564, 1508  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{25}+102.4 \pm 1.4^\circ$  ( $c=1.006$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{23}H_{28}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ )

25 計算値 (%) : C, 69.05; H, 7.15; N, 7.00

実測値 (%) : C, 69.12; H, 7.10; N, 6.95

化合物 I - 3 1

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04(1H, m), 1.08~1.28(2H, m), 1.41~1.46(2H, m), 1.55~1.78(4H, m), 1.99~2.16(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.81(1H, m), 4.13(2H, s), 5.29~5.42(2H, m), 5.96(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.

5 77(1H, ddd,  $J=0.9$ , 0.9 and 3.9Hz), 7.20~7.35(5H, m), 7.37(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3511, 3445, 2670, 1708, 1642, 1544, 1507, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{26}+67.1 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.015$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ )

10 計算値 (%) : C, 71.36; H, 7.14; N, 3.20; S, 7.33

実測値 (%) : C, 71.19; H, 7.16; N, 3.34; S, 7.26

化合物 I - 3 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22~1.85(9H, m), 1.95~2.53(7H, m), 2.66(1H, m), 3.84(1H, m), 5.37~5.60(2H, m), 6.79(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.01~7.17(5H, m), 7.83(1H, dd,  $J=1.5$  and 8.7Hz), 7.53(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.89(1H, s), 8.35(1H, s), 8.83(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3509, 3437, 3364, 3209, 1710, 1634, 1495, 1344, 1158  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{26}+36.6 \pm 0.8^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

20 計算値 (%) : C, 62.61; H, 5.87; N, 5.04; S, 11.53

実測値 (%) : C, 62.53; H, 5.87; N, 5.21; S, 11.42

化合物 I - 3 3

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13(1H, m), 1.20~1.37(2H, m), 1.46~1.56(2H, m), 1.60~1.80(4H, m), 2.02~2.28(5H, m), 2.38(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.64(1H, m), 3.94(1H, m), 5.35~5.50(2H, m), 6.21(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.28 and 7.21 (each 2H, each t, each  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=1.8$  and 8.7Hz), 7.91(1H,

d, J=8.7Hz), 7.99(1H, s), 8.97(1H, d, J=1.8Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3513, 3438, 3144, 3096, 1708, 1656, 1518, 1374 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>26</sup>+40.1±0.8° (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

5 計算値 (%) : C, 61.16; H, 5.78; N, 5.28; S, 12.09

実測値 (%) : C, 61.16; H, 5.76; N, 5.43; S, 12.05

#### 化合物 I - 3 4

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ : 1.18~1.35(3H, m), 1.40~1.48(2H, m), 1.57~1.79(4H, m), 1.99~2.21(5H, m), 2.37(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(1H, m), 3.80(1H, m), 5.32~5.47(2H, m), 6.38(2H, t, J=2.4Hz), 6.54(1H, d, J=7.5Hz), 7.12 and 7.13(each 1H, each d, each J=3.6Hz), 7.20(2H, t, J=2.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3433, 3144, 2686, 1708, 1669, 1591, 1528, 1475, 1457, 1394 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>26</sup>+74.3±1.1° (c=1.007, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

計算値 (%) : C, 59.98; H, 6.13; N, 6.08; S, 6.96

実測値 (%) : C, 59.71; H, 6.22; N, 6.10; S, 7.02

#### 化合物 I - 3 5

mp.102-103°C

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ : 1.05(1H, m), 1.18~1.30(2H, m), 1.38~1.48(2H, m), 1.55~1.78(4H, m), 1.99~2.19(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.52(1H, m), 3.81(1H, m), 5.20(2H, d, J=0.9Hz), 5.30~5.42(2H, m), 5.99(1H, d, J=7.2Hz), 6.20 and 6.71 (each 2H, each t, each J=2.1Hz), 6.86(1H, td, J=0.9 and 3.9Hz), 7.37(1H, d, J=3.9Hz).

25 IR(Nujol): 3393, 3093, 6064, 2669, 1704, 1616, 1523, 1522 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>26</sup>+71.1±1.1° (c=1.005, MeOH)

元素分析 ( $C_{24}H_{30}N_2O_3S$ )

計算値 (%) : C, 67.58; H, 7.09; N, 6.57; S, 7.52

実測値 (%) : C, 67.45; H, 7.09; N, 6.58; S, 7.67

### 化合物 I - 3 6

5 300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.40~1.48(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.53(1H, m), 3.82(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.02(1H, d,  $J=7.2Hz$ ), 7.15 and 7.44 (each 1H, each d, each  $J=3.9Hz$ ), 7.20~7.33(5H, m).

IR( $CHCl_3$ ): 3511, 3444, 3426, 3081, 2665, 1708, 1646, 1530, 1499, 1477, 1  
10 421, 1318  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_{D^{26}}+74.8 \pm 1.1^\circ$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{29}NO_3S_2$ )

計算値 (%) : C, 65.90; H, 6.42; N, 3.07; S, 14.07

実測値 (%) : C, 65.61; H, 6.40; N, 3.19; S, 14.18

15 化合物 I - 3 7

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.17~1.31(2H, m), 1.38~1.47(2H, m), 1.54~1.74(4H, m), 2.00~2.17(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.30~5.43(2H, m), 6.27(1H, d,  $J=7.2Hz$ ), 7.41(1H, d,  $J=4.2Hz$ ), 7.51~7.64(4H, m), 7.98(2H, m).

20 IR( $CHCl_3$ ): 3515, 3442, 3366, 1708, 1656, 1530, 1504, 1327, 1156  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_{D^{26}}+73.1 \pm 1.1^\circ$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{29}NO_5S_2 \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 61.13; H, 6.03; N, 2.85; S, 13.05

実測値 (%) : C, 60.94; H, 6.02; N, 2.86; S, 13.12

25 化合物 I - 3 8

mp: 163-165°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24~1.43(3H, m), 1.52~1.87(8H, m), 2.10(1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 2.30~2.55(4H, m), 2.71(1H, m), 3.66(1H, m), 5.38 and 5.63 (each 1H, each m), 7.13(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.49~7.60(3H, m), 7.86~7.89(2H, m), 8.49(1H, s), 8.69(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

- 5 IR(KBr): 3367, 3261, 3090, 1726, 1645, 1618, 1589, 1577, 1535, 1513, 1426, 1396, 1289, 1197  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}+84.5 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.006$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 66.93; H, 6.48; N, 6.00; S, 6.87

- 10 実測値 (%) : C, 66.97; H, 6.36; N, 6.01; S, 6.89

#### 化合物 I - 3 9

- 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25~1.80(9H, m), 1.87~2.05(3H, m), 2.14~2.29(2H, m), 2.37(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.57(1H, m), 3.73(1H, m), 5.35 and 5.49 (each 1H, each m), 6.71(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.43~7.48(2H, m), 7.56(1H, m), 7.63(1H s), 7.64((1H, j,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.73~7.76(2H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3379, 3247, 3108, 1709, 1637, 1556, 1516, 1448, 1365, 1319, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}+61.1 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.004$ , MeOH)

- 20 元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 59.31; H, 6.05; N, 5.53; S, 12.67

実測値 (%) : C, 59.38; H, 6.11; N, 5.75; S, 12.41

#### 化合物 I - 4 0

- 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11(1H, m), 1.24~1.31(2H, m), 1.44~1.52(2H, m), 1.60~1.79(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.86(1H, m), 5.32~5.46(2H, m), 6.11(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.25 and 7.49

(each 1H, each d, each J=4.2Hz), 7.30~7.43(3H, m), 7.60~7.63(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3445, 3428, 1739, 1708, 1643, 1540, 1510, 1491, 1454 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} +88.0 \pm 1.3^\circ$  (c=1.012, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 70.29; H, 6.94; N, 3.28; S, 7.51

実測値 (%) : C, 70.35; H, 7.01; N, 3.59; S, 7.46

化合物 I - 4 1

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13(1H, m), 1.22~1.32(2H, m), 1.46~1.51(2H,

10 m), 1.60~1.76(4H, m), 2.04~2.17(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.57(1H, m), 3.86(1H, m), 5.32~5.46(2H, m), 6.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.48~7.65(5H, m), 7.84~7.88(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3443, 3425, 1708, 1643, 1529, 1506, 1448 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} +92.4 \pm 1.3^\circ$  (c=1.000, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 68.61; H, 6.51; N, 3.08; S, 7.04

実測値 (%) : C, 68.55; H, 6.52; N, 3.13; S, 7.03

化合物 I - 4 2

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10(1H, m), 1.27~1.31(2H, m), 1.49(2H, brs),

20 1.59~1.80(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.55(1H, m), 3.85(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.14(1H, d, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=3.9 Hz), 7.30(1H, dd, J=1.2 and 5.1Hz), 7.36(1H, dd, J=3.0 and 5.1Hz), 7.45 ~7.46(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3445, 3428, 3109, 1708, 1642, 1523, 1499, 1456 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_D^{25} +82.9 \pm 1.2^\circ$  (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 64.04; H, 6.36; N, 3.25; S, 14.86

実測値 (%) : C, 63.99; H, 6.52; N, 3.23; S, 14.85

化合物 I - 4 3

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.22~1.31(2H, m), 1.46~1.51(2H, m), 1.60~1.80(4H, m), 2.03~2.22(5H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(1H, m), 3.85(1H, m), 5.32~5.45(2H, m), 6.07(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.04(1H, dd,  $J=3.6$  and  $5.4\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.24(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.6\text{Hz}$ ), 7.28(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.4\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3511, 3445, 3428, 3113, 3073, 2667, 1708, 1643, 1521, 1498, 1

10 455  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}+89.5 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 64.04; H, 6.36; N, 3.25; S, 14.86

実測値 (%) : C, 63.93; H, 6.39; N, 3.46; S, 14.61

15 化合物 I - 4 4

mp.146-147°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.24~1.31(2H, m), 1.46~1.51(2H, m), 1.61~1.82(4H, m), 2.00~2.24(5H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.37(3H, s), 2.56(1H, m), 3.85(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.06(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.

20 20 and 7.51(each 2H, each d, each  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.21 and 7.48(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3445, 3428, 1740, 1708, 1642, 1542, 1518, 1498, 1451  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}+89.3 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.009$ , MeOH)

25 元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 71.36; H, 7.14; N, 3.20; S, 7.33

実測値 (%) : C, 71.51; H, 7.10; N, 3.20; S, 7.33

化合物 I - 4 5

mp. 110-116°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.24~1.31(2H, m), 1.46~1.51(2H, m), 1.61~1.83(4H, m), 2.00~2.25(5H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.84(3H, s), 3.85(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.04(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.93 and 7.55(each 2H, each d, each  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.15 and 7.46(each 2H, each d, each  $J=4.2\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3515, 3445, 3428, 1740, 1708, 1640, 1608, 1541, 1499, 1453, 10178  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{26} +88.0 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.010$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 68.85; H, 6.89; N, 3.09; S, 7.07

実測値 (%) : C, 68.87; H, 6.82; N, 3.11; S, 7.19

化合物 I - 4 6

mp. 124-125°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.24~1.32(2H, m), 1.46~1.51(2H, m), 1.61~1.82(4H, m), 2.00~2.24(5H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.85(1H, m), 5.32~5.45(2H, m), 6.06(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.10(2H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.19 and 7.47(each 1H, each d, each  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.56~5.60(2H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3445, 3428, 2672, 1740, 1708, 1643, 1542, 1519, 1498, 1452  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{26} +83.3 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FNO}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 68.00; H, 6.39; N, 3.17; F, 4.30; S, 7.26

実測値 (%) : C, 67.90; H, 6.34; N, 3.25; F, 4.31; S, 7.20

化合物 I - 4 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.38~1.48(2H, m), 1.56~1.76(4H, m), 2.00~2.18(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H, m), 3.81(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.32(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=3.9$  and 5.1Hz), 7.42 and 7.62(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=1.5$  and 5.1Hz), 7.74(1H, dd,  $J=1.5$  and 3.9Hz).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3442, 3378, 1708, 1655, 1530, 1504, 1336, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +74.3 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.000$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 55.76; H, 5.53; N, 2.83; S, 19.41

実測値 (%) : C, 55.49; H, 5.64; N, 3.09; S, 19.32

化合物 I - 4 8

mp.112-115°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.13~1.30(3H, m), 1.34~1.45(2H, m), 1.50~1.82(4H, m), 1.94~2.27(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.74(1H, m), 5.22(2H, s), 5.31~5.50(2H, m), 6.64(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.84(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.93 and 7.05(each 1H, each s), 7.47(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s).

IR(Nujol): 3339, 3102, 2464, 1691, 1635, 1622, 1551, 1288  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +71.2 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 64.61; H, 6.84; N, 9.83; S, 7.50

実測値 (%) : C, 64.54; H, 6.85; N, 9.78; S, 7.42

化合物 I - 4 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.16~1.30(2H, m), 1.38~1.47(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 1.98~2.20(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.79(1H, m), 5.30~5.42(2H, m), 5.47(2H, s), 6.16(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.

30(1H, t, J=2.1Hz), 6.94 and 7.41(each 1H, each d, each J=3.6Hz), 7.47 and 7.57(each 1H, each d, each J=2.1Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3444, 3426, 1709, 1646, 1546, 1512 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup>+68.6±1.1° (c=1.011, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 64.34; H, 6.85; N, 9.79; S, 7.47

実測値 (%): C, 64.10; H, 6.93; N, 9.90; S, 7.52

### 化合物 I - 5 0

mp.126-128°C

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.12(1H, m), 1.18~1.33(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.55~1.78(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.54(1H, m), 3.87(1H, m), 5.30~5.44(2H, m), 6.43(1H, d, J=6.6Hz), 7.48~7.62(3H, m), 7.83~7.95(5H, m).

IR(Nujol): 3284, 3058, 2669, 1701, 1641, 1546, 1326, 1294, 1160 cm<sup>-1</sup>.

15 [ $\alpha$ ]D<sup>25</sup>+77.2±1.2° (c=1.007, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S)

計算値 (%): C, 67.34; H, 6.49; N, 2.91; S, 6.66

実測値 (%): C, 67.20; H, 6.38; N, 2.88; S, 6.58

### 化合物 I - 5 1

20 mp.103-107°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.14(1H, m), 1.18~1.33(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(1H, m), 3.85(3H, s), 3.86(1H, m), 5.30~5.45(2H, m), 6.48(1H, d, J=6.9Hz), 6.96(2H, m), 7.81~7.91(6H, m).

25 IR(Nujol): 3273, 3067, 2669, 1702, 1639, 1560, 1548, 1323, 1301, 1274, 1156 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} + 75.4 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{28}H_{33}NO_6S$ )

計算値 (%) : C, 65.73; H, 6.50; N, 2.74; S, 6.27

実測値 (%) : C, 65.50; H, 6.46; N, 2.82; S, 6.25

5 化合物 I - 5 2

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.17(1H, m), 1.26~1.34(2H, m), 1.47~1.53(2H, m), 1.60~1.76(4H, m), 2.04~2.21(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.60(1H, m), 3.91(1H, m), 5.32~5.47(2H, m), 6.46(1H, d,  $J=8.4Hz$ ), 7.17(1H, dd,  $J=3.9$  and  $5.1Hz$ ), 7.61(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.9Hz$ ), 7.76(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.1Hz$ ), 7.87(4H, s-like).

IR( $CHCl_3$ ): 3518, 3444, 2663, 1708, 1638, 1517, 1494, 1414  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{25} + 86.6 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.008$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{26}H_{29}NO_4S$ )

計算値 (%) : C, 69.15; H, 6.47; N, 3.10; S, 7.10

15 実測値 (%) : C, 68.86; H, 6.70; N, 3.15; S, 6.95

化合物 I - 5 3

mp. 144-145°C

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.20~2.54(16H, m), 2.62(1H, m), 3.69(3H, s), 5.35~5.56(2H, m), 6.36 and 7.17(each 2H, each t, each  $J=2.4Hz$ ), 6.66(1H, d,  $J=6.3Hz$ ), 8.05 and 8.07(each 1H, each d, each  $J=1.5Hz$ ).

IR(Nujol): 3509, 3406, 3146, 3110, 1728, 1708, 1653, 1535, 1375, 1189, 1166  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{25} + 67.9 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.007$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{23}H_{28}N_2O_5S_2$ )

25 計算値 (%) : C, 57.96; H, 5.92; N, 5.88; S, 13.45

実測値 (%) : C, 58.19; H, 5.95; N, 5.75; S, 13.09

化合物 I - 5 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  : 1.22~2.57(16H, m), 2.68(1H, m), 3.66(3H, s), 5.37~5.63(2H, m), 6.20, 6.35, 6.74 and 6.87(each 2H, each t, each  $J=2.4$  Hz), 6.92(1H, d,  $J=5.4$ Hz), 8.27(1H, s).

5 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3402, 3143, 3108, 1725, 1710, 1650, 1516, 1375  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}+70.0 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.006$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 59.28; H, 5.82; N, 7.68; S, 11.72

実測値 (%) : C, 59.28; H, 5.77; N, 5.58; S, 11.68

10 化合物 I - 5 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.40~1.45(2H, m), 1.57~1.74(4H, m), 2.00~2.10(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.38(3H, s), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 5.99(1H, m), 6.20(1H, t,  $J=3.3$ Hz), 6.30(1H, d,  $J=6.9$ Hz), 7.18(1H, dd,  $J=1.8$  and 3.3Hz), 7.40 and 7.53(each 1H, each d, each  $J=3.9$ Hz).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3513, 3442, 3149, 3100, 1708, 1657, 1530, 1504, 1375, 1183, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}+70.3 \pm 1.5^\circ$  ( $c=0.730$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ )

20 計算値 (%) : C, 57.90; H, 6.24; N, 5.63; S, 12.88

実測値 (%) : C, 58.08; H, 6.28; N, 5.77; S, 12.54

化合物 I - 5 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6\text{-DMSO}$ ) $\delta$  : 1.06~1.59(9H, m), 1.93~2.07(5H, m), 2.21(2H, t,  $J=7.2$ Hz), 2.35(1H, m), 3.65(1H, m), 5.30~5.41(2H, m), 6.90 and 7.69(each 1H, each d, each  $J=4.2$ Hz), 7.55~7.64(3H, m), 7.99~8.04(3H, m), 11.73(1H, s), 12.01(1H, brs).

IR(KBr): 3562, 1708, 1616, 1564, 1523, 1454, 1295 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{27} + 71.2 \pm 1.1^\circ$  (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 66.42; H, 6.52; N, 5.96; S, 6.82

5 実測値 (%) : C, 66.43; H, 6.32; N, 6.17; S, 6.75

### 化合物 I - 5 7

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1.05~1.56(9H, m), 1.91~2.05(5H, m), 2.19  
 (2H, t, J=7.2Hz), 2.29(1H, m), 3.56(1H, m), 5.28~5.38(2H, m), 6.54 and 7.  
 56(each 1H, each d, each J=4.2Hz), 7.59~7.62(3H, m), 7.76~7.79(2H, m),  
 10 8.06(1H, d, J=6.9Hz), 11.10(1H, s), 11.99(1H, brs).

IR(KBr): 3384, 3084, 1707, 1616, 1553, 1523, 1459, 1350, 1322, 1161 cm<sup>-1</sup>.

1.

$[\alpha]_{D}^{27} + 62.4 \pm 1.0^\circ$  (c=1.005, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

15 計算値 (%) : C, 59.31; H, 6.05; N, 5.53; S, 12.66

実測値 (%) : C, 59.36; H, 5.75; N, 5.55; S, 12.38

### 化合物 I - 5 8

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07(1H, m), 1.17~1.33(2H, m), 1.36~1.50(2H,  
 m), 1.54~1.75(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.45(3H,  
 s), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.12(1H, d, J=7.5Hz), 6.  
 32 and 7.18(each 2H, each t, each J=2.4Hz), 7.22(1H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3316, 3442, 3145, 2668, 1708, 1657, 1545, 1509, 1455, 1375, 1  
 190, 1165, 1057 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{26} + 75.8 \pm 1.2^\circ$  (c=1.002, MeOH)

25 元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 58.54; H, 6.18; N, 5.69; S, 13.02

実測値 (%) : C, 58.35; H, 6.29; N, 5.74; S, 12.92

### 化合物 I - 5 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.16~1.30(2H, m), 1.38~1.48(2H, m), 1.53~1.79(4H, m), 1.98~2.17(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.50(1H, m), 3.79(1H, m), 5.30~5.42(2H, m), 6.00(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J=3.6$  and  $5.4\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.29(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.6\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=3.9$ ), 7.43(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.4\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3444, 3426, 2670, 1708, 1645, 1530, 1499, 1421, 1318  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>26</sup>+70.8±1.1° (c=1.018, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_3$ )

計算値 (%) : C, 59.84; H, 5.89; N, 3.03; S, 20.84

実測値 (%) : C, 59.73; H, 5.99; N, 3.15; S, 20.70

### 化合物 I - 6 0

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.56~1.80(4H, m), 1.99~2.21(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.54(1H, m), 3.85(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 6.20(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.23~7.45(7H, m), 7.55(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3447, 2667, 1708, 1651, 1596, 1514, 1481  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>26</sup>+89.1±1.3° (c=1.006, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 71.56; H, 6.98; N, 3.09; S, 7.07

実測値 (%) : C, 71.39; H, 6.97; N, 3.16; S, 6.94

### 化合物 I - 6 1

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.41~1.50(2H, m), 1.55~1.80(4H, m), 1.99~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H,

m), 3.82(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 5.97(1H, d, J=6.6Hz), 6.45(1H, d, J=4.2Hz), 7.11~7.20(3H, m), 7.28(1H, d, J=4.2Hz), 7.33~7.40(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3515, 3445, 3427, 2667, 1740, 1708, 1640, 1506, 1475 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>27</sup>+71.3±1.1° (c=1.002, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S)

計算値 (%) : C, 68.31; H, 6.65; N, 3.19; S, 7.29

実測値 (%) : C, 68.41; H, 6.87; N, 3.22; S, 7.35

化合物 I - 6 2

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.14(1H, m), 1.20~1.35(2H, m), 1.42~1.54(2H, m), 1.57~1.77(4H, m), 2.00~2.23(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.58(1H, m), 3.88(1H, m), 5.32~5.46(2H, m), 6.31 and 7.19(each 2H, each t, each J=2.4Hz), 6.33(1H, d, J=7.5Hz), 7.77(1H, dd, J=1.8 and 8.4Hz), 7.77(1H, s), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.38(1H, d, J=1.8Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3442, 3422, 3144, 2670, 1708, 1654, 1525, 1375, 1193, 1

15 171 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>26</sup>+89.8±1.3° (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

計算値 (%) : C, 61.58; H, 5.74; N, 5.32; S, 12.17

実測値 (%) : C, 61.42; H, 5.86; N, 5.57; S, 11.98

20 化合物 I - 6 3

mp.180-181°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.04(1H, m), 1.22~1.30(2H, m), 1.41~1.46(2H, m), 1.59~1.82(4H, m), 1.94~2.16(3H, m), 2.25~2.37(2H, m), 2.42(2H, t, J=6.9Hz), 2.52(1H, m), 2.52(3H, s), 3.79(1H, m), 5.41~5.59(2H, m), 5.73

25 (1H, d, J=6.6Hz), 7.48~7.53(2H, m), 7.60(1H, m), 8.07~8.10(2H, m).

IR(Nujol): 3372, 3173, 3053, 2544, 1690, 1672, 1632, 1559, 1496, 1362, 13

17  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{28} + 77.7 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.007$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{26}H_{31}N_3O_4S$ )

計算値 (%) : C, 64.84; H, 6.49; N, 8.72; S, 6.66

5 実測値 (%) : C, 64.66; H, 6.31; N, 8.73; S, 6.65

#### 化合物 I - 6 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.28~1.58(8H, m), 1.91~2.08  
(5H, m), 2.20(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.31(3H, s), 2.32(1H, s), 3.96(1H, m), 5.28  
 $\sim$ 5.40(2H, m), 7.52~7.62(3H, m), 7.80~7.83(2H, m), 7.94(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$

10 z).

IR(Nujol): 3316, 3161, 3106, 2677, 1709, 1629, 1531, 1284, 1142  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{27} + 76.2 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{31}N_3O_5S_2 \cdot 0.1H_2O$ )

計算値 (%) : C, 57.80; H, 6.05; N, 8.09; S, 12.34

15 実測値 (%) : C, 57.59; H, 6.15; N, 8.10; S, 12.57

#### 化合物 I - 6 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.28~1.31(2H, m), 1.47(2H, brs), 1.56~1.84(4  
H, m), 1.94~2.30(5H, m), 2.39(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.62(1H, s), 2.63(3H, s),  
3.77(1H, m), 5.35~5.67(2H, m), 6.42(1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.29~7.43(3H, m),  
7.46(1H, s), 7.72(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

IR( $CHCl_3$ ): 3517, 3421, 3350, 3150, 2538, 1708, 1651, 1590, 1512, 1474, 1  
442, 1164  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{28} + 100.8 \pm 1.4^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{27}H_{31}N_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ )

25 計算値 (%) : C, 66.64; H, 6.63; N, 8.63; S, 6.59

実測値 (%) : C, 66.55; H, 6.59; N, 8.68; S, 6.76

化合物 I - 6 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08(1H, m), 1.19~1.33(2H, m), 1.42~1.50(2H, m), 1.58~1.79(4H, m), 2.01~2.22(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(1H, m), 3.86(1H, m), 4.37(2H, s), 5.30~5.43(2H, m), 6.19(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.90(1H, dd,  $J=3.6$  and  $5.1\text{Hz}$ ), 6.93(1H, m), 7.17(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.1\text{Hz}$ ), 7.33 and 7.65(each 2H, each d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3518, 3447, 2665, 1708, 1651, 1596, 1515, 1484  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{26}+82.4 \pm 1.4^\circ$  ( $c=0.900$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 66.24; H, 6.67; N, 2.97; S, 13.60

実測値 (%): C, 66.14; H, 6.72; N, 2.96; S, 13.53

化合物 I - 6 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16(1H, m), 1.21~1.34(2H, m), 1.43~1.52(2H, m), 1.57~1.76(4H, m), 2.04~2.22(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.89(1H, m), 4.53(2H, s), 5.33~5.48(2H, m), 6.58(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.83(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 6.93(1H, dd,  $J=3.9$  and  $5.1\text{Hz}$ ), 7.28(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.1\text{Hz}$ ), 7.65 and 7.81(each 2H, each d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3518, 3442, 3373, 2666, 1708, 1658, 1516, 1483, 1323, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{26}+69.6 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.003$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 61.15; H, 6.32; N, 2.74; S, 12.56

実測値 (%): C, 66.16; H, 6.25; N, 2.90; S, 12.57

化合物 I - 6 8

25 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13(1H, m), 1.20~1.32(2H, m), 1.38~1.50(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 1.98~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H,

m), 3.80(1H, m), 5.31~5.46(2H, m), 6.47(1H, d, J=7.5Hz), 6.87(1H, dd, J=1.5 and 3.6Hz), 6.84(1H, dd, J=3.6 and 5.4Hz), 7.03(1H, dd, J=1.5 and 5.4Hz), 7.33 and 7.38(each 1H, each d, each J=3.9Hz), 7.90(1H, br).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3440, 3358, 3109, 1708, 1647, 1538, 1505, 1364, 1331, 1

5 161 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>436<sup>29</sup></sub>+151.3±1.9° (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 54.12; H, 5.57; N, 5.49; S, 18.84

実測値 (%): C, 53.84; H, 5.46; N, 5.38; S, 18.62

#### 10 化合物 I - 6 9

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20(1H, m), 1.26~1.38(2H, m), 1.42~1.52(2H, m), 1.57~1.76(4H, m), 2.00~2.24(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H, m), 3.88(1H, m), 5.31~5.49(2H, m), 6.63(1H, dd, J=1.2 and 3.9Hz), 6.69(1H, d, J=7.5Hz), 6.77(1H, dd, J=3.9 and 5.4Hz), 6.98(1H, dd, J=1.2 and 5.4Hz), 7.66 and 7.76(each 2H, each d, each J=8.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3439, 3363, 3111, 1707, 1651, 1520, 1328, 1167 cm<sup>-1</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>436<sup>29</sup></sub>+155.7±2.0° (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 59.10; H, 6.07; N, 5.51; S, 12.62

20 実測値 (%): C, 59.00; H, 5.95; N, 5.51; S, 12.46

#### 化合物 I - 7 0

mp. 187-188°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 1.16~1.62(9H, m), 1.90~2.14(5H, m), 2.21(2H, t, J=7.2Hz), 2.38(1H, m), 3.66(1H, m), 5.27~5.41(2H, m), 7.10~7.15(1H, m), 7.34~7.39(2H, m), 7.42~7.75(2H, m), 7.91 and 7.99(each 1H, each d, each J=3.9Hz), 8.04(1H, d, J=6.6Hz), 10.32(1H, s), 12.02(1H, s).

IR(Nujol): 3316, 3075, 2678, 1704, 1635, 1614, 1544, 1323 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{28} +83.3 \pm 1.2^\circ$  (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

計算値 (%) : C, 66.93; H, 6.48; N, 6.00; S, 6.87

5 実測値 (%) : C, 67.04; H, 6.45; N, 5.98; S, 6.96

### 化合物 I - 7 1

mp.192-194°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 1.16~1.62(9H, m), 1.90~2.14(5H, m), 2.21

(2H, t, J=7.2Hz), 2.37(1H, m), 3.65(1H, m), 5.29~5.41(2H, m), 7.18~7.24

10 (2H, m), 7.33~7.78(2H, m), 7.91 and 7.97(each 1H, each d, each J=3.9Hz), 8.04(1H, d, J=6.9Hz), 10.38(1H, s), 12.01(1H, s).

IR(Nujol): 3322, 3278, 3150, 3098, 3077, 2678, 1704, 1635, 1615, 1546, 15

21, 1508, 1322 cm<sup>-1</sup>,

$[\alpha]_{D}^{28} +83.3 \pm 1.2^\circ$  (c=1.000, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S)

計算値 (%) : C, 64.44; H, 6.03; N, 5.78; F, 3.92; S, 6.62

実測値 (%) : C, 64.36; H, 6.00; N, 5.81; F, 3.94; S, 6.46

### 化合物 I - 7 2

mp.192-193°C

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) δ : 1.16~1.62(9H, m), 1.92~2.14(5H, m), 2.21

(2H, t, J=7.2Hz), 2.37(1H, m), 3.66(1H, m), 3.75(3H, s), 5.30~5.41(2H,

m), 6.94 and 7.63(each 2H, each d-like), 7.89 and 7.94(each 1H, each d,

each J=3.9Hz), 8.38(1H, d, J=6.9Hz), 10.21(1H, s), 12.01(1H, s).

IR(Nujol): 3316, 3075, 2678, 1704, 1635, 1614, 1544, 1323 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_{D}^{27} +81.6 \pm 1.2^\circ$  (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

計算値 (%) : C, 65.30; H, 6.49; N, 5.64; S, 6.46

実測値 (%) : C, 65.19; H, 6.49; N, 5.45; S, 6.31

### 化合物 I - 7 3

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.40~1.78(6H, m), 1.94~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.80(1H, m), 3.81(6H, s), 3.82(3H, s), 5.30~5.44(2H, m), 6.56(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.97(2H, s), 7.47 and 7.58(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 8.43(1H, s).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3515, 3438, 3317, 1708, 1650, 1607, 1537, 1508, 1454, 1412, 131  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>27</sup>+75.8±1.2° (c=1.009, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 61.77; H, 6.58; N, 4.97; S, 5.69

実測値 (%) : C, 61.74; H, 6.64; N, 4.89; S, 5.89

### 化合物 I - 7 4

15 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.20~1.33(2H, m), 1.43~1.52(2H, m), 1.57~1.78(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(1H, m), 3.85(1H, m), 5.32~5.45(2H, m), 6.09(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.32 and 7.00 (each 2H, each t, each  $J=2.1\text{Hz}$ ), 6.81 and 7.34(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

20 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3515, 3445, 3109, 2678, 1740, 1708, 1642, 1507, 1489  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>28</sup>+83.5±1.2° (c=1.007, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 66.96; H, 6.84; N, 6.79; S, 7.77

実測値 (%) : C, 66.66; H, 6.74; N, 6.74; S, 7.61

### 化合物 I - 7 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.20~1.32(2H, m), 1.39~1.49(2H,

m), 1.57~1.66(4H, m), 2.01~2.22(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.88(1H, m), 3.95(2H, s), 5.30~5.44(2H, m), 6.27(1H, d, J=7.5Hz), 6.89~6.91(2H, m), 7.32(1H, dd, J=2.4 and 3.9Hz), 7.19 and 7.66(each 2H, each d, J=8.4Hz).

5 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3447, 2670, 1708, 1651, 1523, 1496 m<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup>+71.8±1.1° (c=1.016, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 66.24; H, 6.67; N, 2.97; S, 13.60

実測値 (%): C, 66.36; H, 6.67; N, 3.27; S, 13.62

#### 10 化合物 I - 7 6

mp.135-136°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.12(1H, m), 1.22~1.33(2H, m), 1.43~1.51(2H, m), 1.59~1.78(4H, m), 2.03~2.22(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.87(1H, m), 4.44(2H, s), 5.31~5.45(2H, m), 6.30(1H, d, J=7.2Hz), 7.08(1H, dd, J=3.9 and 5.1Hz), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(1H, dd, J=1.5 and 3.9Hz), 7.69~7.71(3H, m).

15 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3445, 3096, 2665, 1708, 1655, 1523, 1496, 1403, 1327, 1152, 1127 m<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup>+65.0±1.1° (c=1.000, MeOH)

#### 20 元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 61.81; H, 6.26; N, 2.77; S, 12.69

実測値 (%): C, 61.76; H, 6.20; N, 2.90; S, 12.57

#### 化合物 I - 7 7

mp.215-217°C

25 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)δ: 1.16~1.62(9H, m), 1.90~2.14(5H, m), 2.21(2H, t, J=7.2Hz), 2.38(1H, m), 3.66(1H, m), 5.29~5.41(2H, m), 6.91~6.94

(2H, m), 7.05(1H, dd, J=2.4 and 4.2Hz), 7.93 and 7.96(each 1H, each d, each J=4.2Hz), 8.43(1H, d, J=6.6Hz), 10.67(1H, br), 12.01(1H, br).

IR(Nujol): 3315, 3222, 3097, 3049, 2672, 1705, 1621, 1548, 1504, 1311 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>+88.2±1.3° (c=1.009, MeOH)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)

計算値 (%) : C, 60.99; H, 5.97; N, 5.93; S, 13.57

実測値 (%) : C, 60.94; H, 5.74; N, 5.91; S, 13.61

### 化合物 I - 7 8

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.40~1.47(2H, m), 1.57~1.73(4H, m), 2.00~2.12(5H, m), 2.31(2H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.79(1H, m), 4.70(2H, s), 5.30~5.45(2H, m), 6.26~6.30(2H, m), 6.34(1H, d, J=6.9Hz), 7.22(1H, dd, J=1.8 and 3.3Hz), 7.41 and 7.62(each 1H, each d, each J=4.2Hz).

15 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3589, 3516, 3441, 3355, 3100, 1708, 1656, 1530, 1504, 1377, 1180, 1147 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>26.5</sup>+70.8±1.1° (c=1.009, MeOH)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 56.50; H, 6.01; N, 5.49; S, 12.57

20 実測値 (%) : C, 56.43; H, 6.02; N, 5.61; S, 12.47

### 化合物 I - 7 9

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06(1H, m), 1.16~1.30(2H, m), 1.38~1.50(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 1.98~2.18(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.51(1H, m), 3.80(1H, m), 5.30~5.42(2H, m), 6.03(1H, d, J=7.2Hz), 7.04~7.06(2H, m), 7.32~7.35(2H, m), 7.37(1H, d, J=3.6Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3444, 3426, 3110, 2667, 1708, 1645, 1530, 1499, 1421 c

$\text{m}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.5} + 69.5 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.001$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 59.61; H, 5.92; N, 3.02; S, 20.76

5 実測値 (%) : C, 59.66; H, 5.90; N, 3.15; S, 20.52

### 化合物 I - 8 0

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.38~1.48(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H, m), 3.81(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.31(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.37~7.44(3H, m), 7.61(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 8.15(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.0\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3441, 3371, 3114, 1708, 1655, 1530, 1504, 1331, 1152  $\text{cm}^{-1}$

$\text{m}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.5} + 73.9 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.001$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

15 計算値 (%) : C, 55.35; H, 5.57; N, 2.81; S, 19.28

実測値 (%) : C, 55.47; H, 5.50; N, 2.80; S, 19.09

### 化合物 I - 8 1

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.16~1.30(2H, m), 1.38~1.48(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 1.98~2.17(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.46(3H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 2.50(1H, m), 3.79(1H, m), 5.29~5.41(2H, m), 5.99(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.67(1H, m), 6.99, 7.10 and 7.32(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3445, 3426, 2668, 1708, 1644, 1530, 1499, 1420,  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.5} + 66.1 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

25 計算値 (%) : C, 60.37; H, 6.16; N, 2.93; S, 20.15

実測値 (%) : C, 60.21; H, 6.10; N, 2.90; S, 20.45

化合物 I - 8 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.11(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.38~1.50(2H, m), 1.54~1.74(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(4H, d and m,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 3.80(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.34(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.77(1H, m), 7.41, 7.55 and 7.58(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3511, 3442, 3373, 3096, 1708, 1655, 1530, 1504, 1436, 1335, 1152  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{26.5} +73.0 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 56.18; H, 5.81; N, 2.73; S, 18.75

実測値 (%) : C, 56.26; H, 5.74; N, 2.65; S, 18.50

化合物 I - 8 3

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.17(1H, m), 1.24~1.36(2H, m), 1.37~1.82(6H, m), 2.01~2.23(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.83(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 7.17(1H, dd,  $J=3.9$  and  $5.4\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J=1.5$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 7.66(1H, dd,  $J=1.5$  and  $5.4\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3404, 3121, 1709, 1657, 1544, 1488, 1425  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{25} +73.2 \pm 2.2^\circ$  ( $c=0.518$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 56.67; H, 5.71; N, 6.01; S, 20.63

実測値 (%) : C, 56.55; H, 5.71; N, 6.03; S, 20.93

化合物 I - 8 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.20~1.32(2H, m), 1.43~1.48(2H, m), 1.57~1.82(4H, m), 2.02(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(1H, m), 3.86(1H, m), 4.01(2H, s), 5.29~5.43(2H, m), 6.17(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.15~7.31(7H, m), 7.67(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3447, 2669, 1708, 1651, 1523, 1495 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{25} + 77.9 \pm 1.2^\circ$  (c=1.016, MeOH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>)

計算値 (%) : C, 77.93; H, 7.71; N, 3.25

5 実測値 (%) : C, 77.65; H, 7.93; N, 3.32

### 化合物 I - 8 5

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.21~1.31(2H, m), 1.44~1.49(2H, m), 1.58~1.82(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, m), 3.87(1H, m), 4.19(2H, s), 5.30~5.43(2H, m), 6.19(1H, d, J=7.2Hz), 6.80(1H, m), 6.93(1H, dd, J=2.6 and 5.1Hz), 7.16(1H, dd, J=1.5 and 5.1Hz), 7.30 and 8.69(each 2H, each d, each J=8.1Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3446, 2664, 1708, 1651, 1523, 1496 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{25} + 73.2 \pm 1.1^\circ$  (c=1.009, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>S)

15 計算値 (%) : C, 71.36; H, 7.14; N, 3.20; S, 7.33

実測値 (%) : C, 71.48; H, 7.05; N, 3.29; S, 7.13

### 化合物 I - 8 6

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.19~1.31(2H, m), 1.43~1.48(2H, m), 1.58~1.81(4H, m), 2.00~2.17(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.55(1H, m), 3.87(1H, m), 3.98(2H, s), 5.30~5.43(2H, m), 6.19(1H, d, J=7.2Hz), 6.93~7.00(2H, m), 7.09~7.13(2H, m), 7.22 and 7.70(each 2H, each d, each J=8.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3447, 2664, 1709, 1651, 1612, 1522, 1509, 1496, cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{25} + 71.6 \pm 1.1^\circ$  (c=1.019, MeOH)

25 元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>3</sub>)

計算値 (%) : C, 74.81; H, 7.17; N, 3.12; F, 4.23

実測値 (%) : C, 74.66; H, 7.19; N, 3.13; F, 4.10

化合物 I - 8 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.20~1.31(2H, m), 1.44~1.49(2H, m), 1.58~1.82(4H, m), 2.00~2.22(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(1H, m), 3.87(1H, m), 4.02(2H, s), 5.30~5.43(2H, m), 6.18(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.88(1H, dd,  $J=1.5$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 6.92(1H, m), 7.25~7.28(3H, m), 7.68(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3446, 2668, 1709, 1651, 1612, 1523, 1496  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}+72.7 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.014$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 71.07; H, 7.16; N, 3.18; S, 7.30

実測値 (%) : C, 70.90; H, 7.08; N, 3.21; S, 7.46

化合物 I - 8 8

mp.103-105°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.19~1.29(2H, m), 1.42~1.47(2H, m), 1.58~1.81(4H, m), 2.00~2.15(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.82(1H, m), 4.16(2H, s), 5.30~5.43(2H, m), 5.97(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dt,  $J=0.9$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 6.96(1H, dd,  $J=1.5$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 7.05(1H, m), 7.28(1H, dd,  $J=3.0$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3445, 3427, 2670, 1708, 1642, 1544, 1507  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}+67.3 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 64.20; H, 6.64; N, 3.12; S, 14.28

実測値 (%) : C, 64.29; H, 6.49; N, 3.10; S, 14.11

化合物 I - 8 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.20~1.29(2H, m), 1.40~1.49(2H,

m), 1.56~1.89(4H, m), 2.00~2.25(5H, m), 2.32~2.38(2H, m), 2.51(1H, m), 3.80(1H, m), 5.04(2H, s), 5.27~5.41(2H, m), 5.90(1H, d, J=6.6Hz), 6.38(1H, m), 6.63(1H, t, J=2.4Hz), 7.14~7.17(2H, m), 7.29~7.35(4H, m).  
IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3448, 2663, 1736, 1709, 1636, 1555, 1497 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+60.8±1.0° (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 73.62; H, 7.70; N, 6.60

実測値 (%) : C, 73.68; H, 7.62; N, 6.73

#### 化合物 I - 9 0

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.06(1H, m), 1.20~1.29(2H, m), 1.40~1.48(2H, m), 1.56~1.87(4H, m), 2.00~2.24(5H, m), 2.32~2.38(2H, m), 2.50(1H, m), 3.80(1H, m), 5.19(2H, s), 5.27~5.41(2H, m), 5.90(1H, d, J=7.5Hz), 6.37(1H, dd, J=2.1 and 3.0Hz), 6.67(1H, t, J=2.4Hz), 6.95~6.98(2H, m), 7.27(1H, dd, J=1.8 and 4.5Hz), 7.31(1H, dd, J=1.8 and 2.1Hz).

15 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3513, 3448, 2661, 1709, 1637, 1555, 1497 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+59.4±1.0° (c=1.011, MeOH)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 67.01; H, 7.12; N, 6.51; S, 7.45

実測値 (%) : C, 67.07; H, 7.08; N, 6.62; S, 7.55

#### 化合物 I - 9 1

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.06(1H, m), 1.23~1.26(2H, m), 1.39~1.48(2H, m), 1.57~1.82(4H, m), 2.00~2.16(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(1H, m), 3.82(1H, m), 5.03(2H, s), 5.27~5.42(2H, m), 5.98(1H, brs), 6.40(1H, m), 6.91(1H, dd, J=1.2 and 4.8Hz), 7.08(1H, brs), 7.28~7.31(2H, m).

25 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3448, 3108, 2663, 1736, 1709, 1636, 1555, 1497 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+59.8±1.0° (c=1.008, MeOH)

元素分析 ( $C_{24}H_{30}N_2O_3S \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 67.01; H, 7.12; N, 6.51; S, 7.45

実測値 (%) : C, 67.26; H, 7.06; N, 6.61; S, 7.55

化合物 I - 9 2

- 5     300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.18~1.28(2H, m), 1.38~1.43(2H, m), 1.54~1.78(4H, m), 1.96~2.23(5H, m), 2.36(2H, dt,  $J=1.8$  and 6.9Hz), 2.52(1H, m), 3.77(1H, m), 5.30~5.45(2H, m), 6.07(1H, d,  $J=6.9Hz$ ), 6.58(1H, dd,  $J=1.5$  and 3.3Hz), 7.14(1H, dd,  $J=2.1$  and 3.3Hz), 7.51~7.57(2H, m), 7.65(1H, m), 7.77(1H, t,  $J=2.1Hz$ ), 7.88~7.92(2H, m);
- 10    IR( $CHCl_3$ ): 3510, 3444, 3144, 1732, 1708, 1651, 1570, 1509, 1382, 1176 cm $^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{24}+55.9\pm 0.9^\circ$  (c=1.013, MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{30}N_2O_5S \cdot 0.3H_2O$ )

計算値 (%) : C, 63.08; H, 6.48; N, 5.88; S, 6.74

- 15    実測値 (%) : C, 63.24; H, 6.27; N, 6.03; S, 6.74

化合物 I - 9 3

- 300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.18~1.29(2H, m), 1.39~1.47(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 1.98~2.18(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.52(1H, m), 3.81(1H, m), 4.33(2H, s), 5.29~5.42(2H, m), 6.03(1H, d,  $J=7.5Hz$ ), 6.84(1H, d,  $J=3.9Hz$ ), 6.90(1H, m), 6.95(1H, dd,  $J=3.6$  and 5.1Hz), 7.19(1H, dd,  $J=1.2$  and 5.1Hz), 7.38(1H, d,  $J=3.9Hz$ ).

IR( $CHCl_3$ ): 3510, 3554, 3427, 1708, 1643, 1544, 1507 cm $^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{27}+70.1\pm 1.1^\circ$  (c=1.010, MeOH)

元素分析 ( $C_{24}H_{29}NO_3S_2 \cdot 0.1H_2O$ )

- 25    計算値 (%) : C, 64.72; H, 6.61; N, 3.14; S, 14.40

実測値 (%) : C, 64.83; H, 6.60; N, 3.31; S, 14.46

化合物 I - 9 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.20~1.27(2H, m), 1.40~1.44(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 2.00~2.19(5H, m), 2.36(2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.78(1H, m), 5.30~5.44(2H, m), 6.13(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.59(1H, dd,  $J=1.5$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=3.6$  and  $5.1\text{Hz}$ ), 7.16(1H, dd,  $J=2.1$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 7.69~7.76(3H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3444, 3143, 1708, 1651, 1571, 1508, 1387, 1179  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{24}+56.0 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 57.53; H, 5.96; N, 5.83; S, 13.35

実測値 (%) : C, 57.54; H, 6.07; N, 5.93; S, 12.91

化合物 I - 9 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16(1H, m), 1.26~1.37(2H, m), 1.40~1.81(6H, m), 2.04~2.25(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H, m), 3.87(1H, m), 5.32~5.46(2H, m), 6.37(2H, t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.33(2H, t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.82(1H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3512, 3408, 3127, 1708, 1658, 1540, 1525, 1493, 1341  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{25}+88.2 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.003$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 63.62; H, 6.60; N, 10.12; S, 7.72

実測値 (%) : C, 63.72; H, 6.45; N, 9.99; S, 7.75

化合物 I - 9 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.18~1.30(2H, m), 1.39~1.48(2H, m), 1.57~1.78(4H, m), 2.01~2.22(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.30~5.43(2H, m), 6.11(1H, m), 6.98(1H, dd,  $J=3.6$  and  $5.4\text{Hz}$ ), 7.24(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.6\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.4\text{Hz}$ ), 7.

43(1H, d, J=1.5Hz), 7.85(1H, d, J=1.5Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3445, 3108, 1708, 1650, 1535, 1498 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} +70.7 \pm 1.1^\circ$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

5 計算値 (%): C, 59.15; H, 5.96; N, 3.00; S, 20.60

実測値 (%): C, 59.06; H, 5.66; N, 3.07; S, 20.87

### 化合物 I - 9 7

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20~2.52(16H, m), 2.61(1H, m), 3.72(1H, m),

5.34~5.55(2H, m), 6.66(1H, d, J=6.3Hz), 71.2(1H, m), 7.71(1H, m), 7.75

10 (1H, m), 8.29(1H, m), 8.37(1H, brs).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3405, 3096, 1726, 1710, 1653, 1542, 1505, 1402, 1329, 1

152 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} +65.4 \pm 1.1^\circ$  (c=1.005, MeOH)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

15 計算値 (%): C, 55.55; H, 5.55; N, 2.82; S, 19.35

実測値 (%): C, 55.47; H, 5.54; N, 3.09; S, 19.21

### 化合物 I - 9 8

mp. 103-104°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09(1H, m), 1.23~1.31(2H, m), 1.45~1.50(2H,

20 m), 1.60~1.80(4H, m), 2.00~2.23(5H, m), 2.37(2H, t, J=7.2Hz), 2.55(1H,

m), 3.85(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.05(1H, d, J=7.5Hz), 6.98 and 7.04

(each 1H, each d, each J=16.2Hz), 6.97(1H, d, J=3.9Hz), 7.25~7.33(3H,

m), 7.41(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3445, 3428, 2665, 1708, 1641, 1538, 1519, 1499 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_D^{24} +77.8 \pm 1.2^\circ$  (c=1.007, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.25AcOEt)

計算値 (%) : C, 65.38; H, 6.54; N, 2.93; S, 13.43

実測値 (%) : C, 65.64; H, 6.62; N, 2.95; S, 13.26

### 化合物 I - 9 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.20~1.30(2H, m), 1.41~1.46(2H, m), 1.59~1.80(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.30~5.43(2H, m), 5.94(1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 6.57(2H, s), 6.94(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.03(1H, dd,  $J=1.5$  and  $4.5\text{Hz}$ ), 7.29(1H, s), 7.30(1H, m), 7.34(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3511, 3445, 3427, 2670, 1708, 1642, 1536, 1518, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>24</sup>+62.8±1.0° (c=1.003, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.2\text{AcOEt}$ )

計算値 (%) : C, 65.48; H, 6.52; N, 2.96; S, 13.55

実測値 (%) : C, 65.36; H, 6.47; N, 2.13; S, 13.58

### 化合物 I - 1 0 0

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.38~1.50(2H, m), 1.56~1.80(4H, m), 1.98~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.44(3H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.30~5.43(2H, m), 5.99(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 5.99(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.70(1H, m), 7.03(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3445, 3426, 2671, 1708, 1644, 1530, 1499, 1420, 1318  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>25</sup>+69.1±1.1° (c=1.018, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_3$ )

計算値 (%) : C, 60.60; H, 6.14; N, 2.94; S, 20.22

実測値 (%) : C, 60.49; H, 6.26; N, 2.98; S, 20.25

### 化合物 I - 1 0 1

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.38~1.50(2H, m), 1.54~1.77(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.47(3H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 2.53(1H, m), 3.81(1H, m), 5.31~5.44(2H, m), 6.30(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.03(1H, m), 7.42 and 7.59(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.90  
5 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3441, 3370, 3115, 2671, 1708, 1655, 1530, 1504, 1442, 1  
328, 1156, 1142  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{24}+71.6 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.018$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

10 計算値 (%) : C, 56.38; H, 5.80; N, 2.74; S, 18.81

実測値 (%) : C, 56.28; H, 5.74; N, 2.79; S, 18.92

### 化合物 I - 1 0 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.21~1.28(2H, m), 1.42~1.47(2H, m), 1.57~1.74(4H, m), 2.00~2.18(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53(1H, m), 3.82(1H, m), 5.30~5.43(2H, m), 6.15(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.51 and 6.68 (each 1H, each d,  $J=11.7\text{Hz}$ ), 6.98(1H, dd,  $J=3.6$  and 5.1Hz), 7.06(1H, dd,  $J=0.9$  and 3.9Hz), 7.13(1H, dt,  $J=0.9$  and 3.6Hz), 7.25(1H, dd,  $J=0.9$  and 5.1Hz), 7.41(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3445, 3427, 2665, 1708, 1643, 1535, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

20  $[\alpha]_{D}^{24}+68.6 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.006$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 65.45; H, 6.45; N, 3.05; S, 13.98

実測値 (%) : C, 65.44; H, 6.37; N, 3.28; S, 13.82

### 化合物 I - 1 0 3

25 mp.107-108°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.26~1.32(2H, m), 1.45~1.50(2H,

m), 1.60~1.81(4H, m), 2.01~2.23(5H, m), 2.37(2H, t, J=7.2Hz), 2.55(1H, m), 3.84(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.03(1H, d, J=7.5Hz), 6.97 and 7.14 (each 1H, each d, J=15.9Hz), 6.97(1H, d, J=3.9Hz), 7.01(1H, dd, J=3.6 and 5.4Hz), 7.08(1H, d, J=3.6Hz), 7.23(1H, d, J=5.4Hz), 7.40(1H, d, J=3.9Hz)

5 z).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3445, 3428, 2670, 1708, 1641, 1536, 1518, 1500 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>+85.0±1.2° (c=1.009, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.15AcOEt)

計算値 (%): C, 65.58; H, 6.49; N, 2.99; S, 13.68

10 実測値 (%): C, 65.88; H, 6.74; N, 2.98; S, 13.35

#### 化合物 I - 104

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07(1H, m), 1.19~1.30(2H, m), 1.42~1.50(2H, m), 1.57~1.79(4H, m), 2.01~2.24(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H, m), 3.82(1H, m), 4.10(sH, s), 5.31~5.44(2H, m), 6.03(1H, d, J=7.2Hz), 6.70(1H, d, J=3.6Hz), 6.95(1H, dd, J=3.6 and 5.4Hz), 7.03(1H, dd, J=1.5 and 3.6Hz), 7.30(1H, d, J=3.6Hz), 7.36(1H, dd, J=1.5 and 5.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3445, 3427, 1708, 1644, 1542, 1507 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>24.5</sup>+65.0±1.0° (c=1.008, MeOH)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O)

20 計算値 (%): C, 59.69; H, 6.22; N, 2.90; S, 19.92

実測値 (%): C, 59.40; H, 5.98; N, 2.95; S, 20.06

#### 化合物 I - 105

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.11(1H, m), 1.21~1.31(2H, m), 1.42~1.49(2H, m), 1.58~1.76(4H, m), 2.01~2.21(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H, m), 3.81(1H, m), 4.60(sH, s), 5.32~5.45(2H, m), 6.18(1H, d, J=7.2Hz), 6.91(1H, d, J=3.9Hz), 7.12(1H, dd, J=3.9 and 5.1Hz), 7.40(1H, d, J=3.9Hz),

7.52(1H, dd, J=1.2 and 3.9Hz), 7.72(1H, dd, J=1.2 and 5.1Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3444, 3425, 3097, 1708, 1648, 1524, 1508, 1402, 1328, 1  
147 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{24.5} +61.5 \pm 1.0^\circ$  (c=1.008, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 55.98; H, 5.83; N, 2.72; S, 18.68

実測値 (%): C, 55.77; H, 5.71; N, 2.84; S, 18.73

化合物 I - 106

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07(1H, m), 1.19~1.31(2H, m), 1.41~1.49(2H,

10 m), 1.57~1.78(4H, m), 2.00~2.21(5H, m), 2.36(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H,  
m), 3.81(1H, m), 4.23(sH, s), 5.31~5.44(2H, m), 6.00(1H, d, J=7.2Hz), 6.  
82(1H, m), 6.88(1H, dd, J=3.6 and 5.1Hz), 6.92(1H, d, J=3.6Hz), 7.21(1H,  
dd, J=1.2 and 5.1Hz), 7.33(1H, d, J=3.6Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3444, 3427, 2665, 1709, 1645, 1529, 1498, 1421, 1317 c

15 m<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{24} +67.1 \pm 1.1^\circ$  (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 60.37; H, 6.16; N, 2.90; S, 20.15

実測値 (%): C, 60.46; H, 6.14; N, 2.96; S, 20.02

20 化合物 I - 107

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09~1.32(3H, m), 1.38~1.48(2H, m), 1.53~1.  
79(4H, m), 1.96~2.20(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.54(4H, d and m, J=  
0.6Hz), 3.79(1H, m), 5.30~5.45(2H, m), 6.48 and 6.51(total 1H, each d, J  
=7.8 and 7.5Hz), 7.12(1H, dd, J=3.9 and 5.1Hz), 7.42 and 7.43(total 1H,  
each d, each J=3.9Hz), 7.52 and 7.53(total 1H, each d, each J=3.9Hz), 7.

25 58(1H, m), 7.69(1H, dd, J=1.2 and 5.1Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3443, 3425, 3092, 2666, 1708, 1650, 1532, 1503, 1403, 1  
322 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23} + 70.4 \pm 1.1^\circ$  (c=1.007, MeOH)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O)

5 計算値 (%) : C, 56.97; H, 5.78; N, 2.89; S, 19.84

実測値 (%) : C, 57.03; H, 5.67; N, 3.19; S, 19.73

### 化合物 I - 108

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09~1.32(3H, m), 1.39~1.50(2H, m), 1.54~1.  
77(4H, m), 1.97~2.20(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.52 and 2.53(total 3  
10 H, each s), 2.54(1H, m), 3.79(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.43 and 6.47(to  
tal 1H, each d, J=7.5 and 6.6Hz), 6.76(1H, m), 7.39(1H, t-like), 7.40(1H,  
dd, J=2.1 and 3.6Hz), 7.52(1H, dd, J=2.1 and 4.2Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3443, 3425, 3092, 1708, 1650, 1531, 1503, 1437, 1237 cm<sup>-1</sup>.

15  $[\alpha]_{D}^{23} + 68.6 \pm 1.1^\circ$  (c=1.011, MeOH)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 58.20; H, 5.98; N, 2.83; S, 19.42

実測値 (%) : C, 58.18; H, 5.67; N, 2.90; S, 19.11

### 化合物 I - 109

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13(1H, m), 1.21~1.34(2H, m), 1.45~1.52(2H,  
m), 1.59~1.78(4H, m), 2.03~2.23(5H, m), 2.37(2H, t, J=7.2Hz), 2.58(1H,  
m), 3.86(1H, m), 5.32~5.46(2H, m), 6.28(1H, d, J=6.6Hz), 7.20(1H, dd, J  
=3.9 and 5.1Hz), 7.59(1H, d, J=3.9Hz), 7.75(1H, dd, J=1.2 and 5.1Hz), 7.8  
1(1H, d, J=3.9Hz), 7.92(1H, dd, J=1.2 and 3.9Hz).

25 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3442, 3425, 3109, 1709, 1651, 1622, 1529, 1508, 1442, 1  
414, 1356, 1286, 1267 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{23} + 89.2 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{24}H_{27}NO_4S_2 \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 62.50; H, 5.99; N, 3.04; S, 13.90

実測値 (%) : C, 62.63; H, 6.07; N, 2.97; S, 13.60

##### 5 化合物 I - 1 1 0

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.12(1H, m), 1.22~1.33(2H, m), 1.44~1.52(2H, m), 1.59~1.79(4H, m), 2.03~2.24(5H, m), 2.37(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.57(1H, m), 3.87(1H, m), 4.14(3H, s), 5.32~5.47(2H, m), 6.14(1H, d,  $J=7.5Hz$ ), 7.08(1H, dd,  $J=3.9$  and  $5.4Hz$ ), 7.27(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.9Hz$ ), 7.39(1H, dd,  $J=1.2$  and  $5.4Hz$ ), 7.41(1H, d,  $J=3.9Hz$ ), 7.49(1H, d,  $J=3.9Hz$ ).

IR( $CHCl_3$ ): 3516, 3444, 3425, 2665, 1709, 1649, 1529, 1498, 1049  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{24} + 73.3 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.003$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{30}N_2O_4S_2 \cdot 0.6H_2O$ )

計算値 (%) : C, 60.36; H, 6.32; N, 5.63; S, 12.89

15 実測値 (%) : C, 60.30; H, 6.14; N, 5.84; S, 12.95

##### 化合物 I - 1 1 1

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.19~1.30(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.55~1.82(4H, m), 1.98~2.21(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.53(1H, m), 3.83(1H, m), 5.30~5.44(2H, m), 5.96(1H, d,  $J=7.5Hz$ ), 6.43(1H, br), 6.52(1H, d,  $J=3.9Hz$ ), 6.90(1H, m), 7.08~7.11(2H, m), 7.26~7.32(3H, m).

IR( $CHCl_3$ ): 3514, 3444, 3419, 1739, 1709, 1633, 1601, 1500, 1456  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{22} + 86.6 \pm 1.3^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{30}N_2O_3S \cdot 0.1H_2O$ )

計算値 (%) : C, 68.18; H, 6.91; N, 6.36; S, 7.28

25 実測値 (%) : C, 68.11; H, 6.95; N, 6.43; S, 7.31

##### 化合物 I - 1 1 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.18~1.30(2H, m), 1.39~1.48(2H, m), 1.54~1.83(4H, m), 1.98~2.21(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.38(3H, s), 3.80(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 5.82(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.15(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.11~7.39(6H, m).

5 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3446, 3425, 1741, 1709, 1628, 1597, 1477, 1415  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{22}+83.2 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.001$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 69.00; H, 7.13; N, 6.19; S, 7.08

実測値 (%) : C, 68.74; H, 7.08; N, 6.15; S, 7.01

#### 10 化合物 I - 1 1 3

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.07(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.40~1.49(2H, m), 1.55~1.75(4H, m), 1.99~2.16(5H, m), 2.31(3H, s), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.82(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.06(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.03~7.20(5H, m), 7.44(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

15 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3444, 3425, 2671, 1709, 1647, 1529, 1498, 1421, 1317  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{23}+70.2 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.001$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}_2$ )

計算値 (%) : C, 66.49; H, 6.65; N, 2.98; S, 13.65

20 実測値 (%) : C, 66.34; H, 6.74; N, 2.94; S, 13.78

#### 化合物 I - 1 1 4

mp.114-116°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.09(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.37~1.47(2H, m), 1.55~1.75(4H, m), 2.00~2.18(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.42(3H, s), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 5.30~5.43(2H, m), 6.23(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41(3H, m), 7.59(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.78(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3442, 3371, 2669, 1707, 1655, 1529, 1504, 1329, 1151 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23} + 72.4 \pm 1.1^\circ$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

5 計算値 (%) : C, 62.25; H, 6.23; N, 2.79; S, 12.78

実測値 (%) : C, 61.83; H, 6.39; N, 2.73; S, 12.78

#### 化合物 I - 1 1 5

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.07(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.56~1.78(4H, m), 1.99~2.20(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.53(1H, m), 3.77(3H, s), 3.82(1H, m), 5.31~5.43(2H, m), 6.06(1H, d, J=7.2Hz), 6.74~6.89(3H, m), 7.16~7.23(2H, m), 7.45(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3444, 3425, 2665, 1709, 1647, 1591, 1529, 1498, 1477, 1423 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23} + 68.7 \pm 1.1^\circ$  (c=1.014, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)

計算値 (%) : C, 64.30; H, 6.43; N, 2.88; S, 13.20

実測値 (%) : C, 64.04; H, 6.56; N, 2.87; S, 13.43

#### 化合物 I - 1 1 6

mp.67-70°C

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.09(1H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.39~1.47(2H, m), 1.55~1.75(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 3.86(3H, s), 5.30~5.43(2H, m), 6.26(1H, d, J=7.2Hz), 7.12(1H, m), 7.40~7.47(2H, m), 7.55(1H, m), 7.59(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3442, 3373, 1707, 1655, 1599, 1529, 1504, 1481, 1327, 1423, 151 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{23} + 70.0 \pm 1.1^\circ$  (c=1.008, MeOH)

元素分析 ( $C_{26}H_{31}NO_6S_2 \cdot 0.7H_2O$ )

計算値 (%) : C, 58.89; H, 6.16; N, 2.64; S, 12.09

実測値 (%) : C, 58.87; H, 6.15; N, 2.74; S, 12.10

化合物 I - 1 1 7

5 300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 1.10~1.32(3H, m), 1.37~1.46(2H, m), 1.55~1.73(4H, m), 1.94~2.18(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.55(1H, m), 3.78(1H, m), 5.29~5.45(2H, m), 6.56(1H, d,  $J=6.6Hz$ ), 7.09(1H, m), 7.37(1H, t,  $J=8.1Hz$ ), 7.45(1H, d,  $J=3.9Hz$ ), 7.47~7.53(2H, m), 7.55(1H, d,  $J=3.9Hz$ ).  
IR(KBr): 3365, 3095, 1707, 1628, 1543, 1448, 1306, 1147  $cm^{-1}$ .

10  $[\alpha]_D^{23}+70.8\pm 1.1^\circ$  (c=1.003, MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{29}NO_6S_2 \cdot 0.3H_2O$ )

計算値 (%) : C, 58.99; H, 5.86; N, 2.75; S, 12.60

実測値 (%) : C, 58.85; H, 5.85; N, 2.67; S, 12.77

化合物 I - 1 1 8

15 mp.133-134°C

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.40~1.49(2H, m), 1.55~1.78(4H, m), 1.96~2.24(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.52(1H, m), 3.81(1H, m), 5.31~5.46(2H, m), 6.14(1H, d,  $J=6.6Hz$ ), 6.71(2H, m), 6.86(1H, m), 7.14(2H, m), 7.42(1H, d,  $J=3.9Hz$ ).

20 IR(Nujol): 3336, 3091, 2656, 1703, 1603, 1581, 1545  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{23}+73.2\pm 1.1^\circ$  (c=1.007, MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{29}NO_4S_2$ )

計算値 (%) : C, 63.67; H, 6.20; N, 2.97; S, 13.60

実測値 (%) : C, 63.78; H, 6.17; N, 3.10; S, 13.73

25 化合物 I - 1 1 9

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.17~1.30(2H, m), 1.38~1.48(2H,

m), 1.54~1.80(4H, m), 1.98~2.20(5H, m), 2.34(2H, t, J=7.2Hz), 2.51(1H, m), 3.79(3H, s), 3.81(1H, m), 4.10(2H, s), 5.29~5.42(2H, m), 5.97(1H, d, J=7.5Hz), 6.77~6.84(4H, m), 7.23(2H, m), 7.37(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3446, 3427, 1741, 1709, 1641, 1543, 1506, 1456 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>+64.3±1.0° (c=1.005, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 69.08; H, 7.13; N, 2.98; S, 6.83

実測値 (%): C, 69.03; H, 7.25; N, 3.06; S, 7.00

### 化合物 I - 1 2 0

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.07(1H, m), 1.16~1.28(2H, m), 1.36~1.46(2H, m), 1.52~1.78(4H, m), 1.96~2.17(5H, m), 2.32(2H, t, J=7.2Hz), 2.50(1H, m), 3.80(1H, m), 4.02(2H, s), 5.28~5.42(2H, m), 6.16(1H, d, J=7.5Hz), 6.72~6.77(4H, m), 7.14(1H, m), 7.36(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3595, 3423, 3207, 1707, 1635, 1599, 1545, 1508, 1456 cm<sup>-1</sup>.

15 [α]<sub>D</sub><sup>23</sup>+66.8±1.1° (c=1.009, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S · 0.4H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 67.77; H, 6.96; N, 3.04; S, 6.96

実測値 (%): C, 67.83; H, 6.92; N, 3.18; S, 7.14

### 化合物 I - 1 2 1

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.06(1H, m), 1.18~1.31(2H, m), 1.40~1.48(2H, m), 1.55~1.82(4H, m), 1.98~2.22(5H, m), 2.29(3H, s), 2.35(2H, t, J=7.2Hz), 2.52(1H, m), 3.80(1H, m), 4.14(2H, s), 5.29~5.43(2H, m), 5.97(1H, d, J=7.5Hz), 6.78(1H, m), 6.94~7.00(2H, m), 7.10(1H, m), 7.33(1H, m), 7.36(1H, d, J=3.9Hz).

25 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3446, 3427, 2669, 1763, 1745, 1709, 1643, 1545, 1506, 1371 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{23} +61.3 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.019$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{28}H_{33}NO_5S \cdot 0.1H_2O$ )

計算値 (%) : C, 67.61; H, 6.73; N, 2.82; S, 6.45

実測値 (%) : C, 67.52; H, 6.77; N, 2.99; S, 6.48

5 化合物 I - 1 2 2

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.18~1.30(2H, m), 1.40~1.48(2H, m), 1.56~1.76(4H, m), 1.99~2.17(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.52(1H, m), 3.81(1H, m), 4.25(2H, s), 5.30~5.43(2H, m), 6.00(1H, d,  $J=7.5Hz$ ), 6.81(1H, d,  $J=3.9Hz$ ), 7.20~7.36(6H, m).

10 IR( $CHCl_3$ ): 3516, 3446, 3427, 2667, 1709, 1643, 1543, 1506  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{23} +65.0 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.008$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{26}H_{31}NO_3S_2 \cdot 0.1H_2O$ )

計算値 (%) : C, 66.24; H, 6.67; N, 2.97; S, 13.60

実測値 (%) : C, 66.14; H, 6.63; N, 3.05; S, 13.49

15 化合物 I - 1 2 3

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.08(1H, m), 1.20~1.32(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.56~1.80(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.36(2H, t,  $J=7.2Hz$ ), 2.54(1H, m), 3.84(1H, m), 5.20(2H, s), 5.31~5.44(2H, m), 6.06(1H, d,  $J=7.5Hz$ ), 6.94~7.05(4H, m), 7.27~7.33(2H, m), 7.42(1H, d,  $J=3.9Hz$ ).

20 IR( $CHCl_3$ ): 3516, 3444, 3427, 2669, 1709, 1645, 1599, 1545, 1508, 1497  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{24} +65.4 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.003$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{26}H_{31}NO_4S \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 68.30; H, 6.92; N, 3.06; S, 7.01

25 実測値 (%) : C, 68.32; H, 6.83; N, 3.08; S, 6.99

化合物 I - 1 2 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.06(1H, m), 1.18~1.32(2H, m), 1.40~1.50(2H, m), 1.55~1.80(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(1H, m), 3.81(1H, m), 4.51(2H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 5.30~5.43(2H, m), 6.01(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.65~6.97(3H, m), 6.96(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.16~7.21(1H, m), 7.41(5 1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3444, 3427, 1709, 1643, 1603, 1545, 1504, 1309, 1260  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{22} +65.7 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.014$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 68.45; H, 7.16; N, 6.14; S, 7.03

実測値 (%): C, 68.43; H, 7.18; N, 6.27; S, 6.94

### 化合物 I - 1 2 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.05(1H, m), 1.18~1.27(2H, m), 1.40~1.45(2H, m), 1.56~1.77(4H, m), 2.00~2.13(5H, m), 2.28(3H, s), 2.34(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.80(1H, m), 4.12(2H, s), 5.29~5.41(2H, m), 5.98(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.69(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.18(4H, s), 7.36(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3518, 3446, 3426, 1741, 1709, 1641, 1543, 1506, 1458  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{22.5} +66.8 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.003$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 69.05; H, 7.51; N, 2.98; S, 6.83

実測値 (%): C, 69.07; H, 7.11; N, 3.23; S, 7.04

### 化合物 I - 1 2 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04(1H, m), 1.17~1.28(2H, m), 1.41~1.46(2H, m), 1.55~1.77(4H, m), 2.00~2.20(5H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.51(1H, m), 3.80(1H, m), 4.12(2H, s), 5.29~5.41(2H, m), 5.91(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.77(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.86~6.90(2H, m), 7.15(1H, dd,  $J=1.8$  and  $7.5\text{Hz}$ ), 7.2

0~7.26(1H, m), 7.34(1H, d, J=3.6Hz)..

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3519, 3446, 3427, 2669, 1741, 1709, 1641, 1543, 1504, 1458, 1  
248 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]D<sup>22.5</sup>+64.2±1.0° (c=1.005, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 69.08; H, 7.13; N, 2.98; S, 6.83

実測値 (%) : C, 68.97; H, 6.90; N, 3.09; S, 6.77

化合物 I I - 2

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.89(1H, d, J=10.2Hz), 1.05 and 1.19(each 3H,

10 each s), 1.50~2.44(14H, m), 4.15(1H, m), 5.31~5.50(2H, m), 6.31(1H, d,  
J=8.1Hz), 7.00(1H, d, J=1.8Hz), 7.42~7.47(2H, m), 7.54(1H, d, J=1.8Hz),  
7.56(1H, m), 7.76~7.79(2H, m), 8.29(1H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3446, 3360, 3108, 1708, 1639, 1515, 1448, 1330, 1164 c

m<sup>-1</sup>.

15 [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup>+39.0±0.8° (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 60.09; H, 6.54; N, 5.19; S, 11.88

実測値 (%) : C, 60.07; H, 6.48; N, 5.31; S, 11.92

化合物 I I - 3

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.73(1H, d, J=10.2Hz), 1.06 and 1.16(each 3H,  
each s), 1.43~2.36(14H, m), 4.07(1H, m), 5.28~5.49(2H, m), 6.37(1H, d,  
J=8.7Hz), 7.28 and 7.33(each 1H, each d, each J=1.8Hz), 7.38~7.43(2H,  
m), 7.50(1H, m), 7.96~7.99(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3440, 3254, 3096, 3062, 1708, 1643, 1560, 1530, 1298 cm<sup>-1</sup>.

25 [ $\alpha$ ]D<sup>20</sup>+49.0±0.9° (c=1.008, MeOH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.4H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 67.01; H, 6.99; N, 5.58; S, 6.39

実測値 (%) : C, 66.96; H, 7.04; N, 5.67; S, 6.32

### 化合物 II - 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.43(14H, m), 4.12(2H, s), 4.22(1H, m), 5.33~5.49(2H, m), 6.06(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.22~7.34(2H, m), 7.63(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3451, 3087, 3065, 2670, 1708, 1708, 1647, 1549, 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>+41.9±0.8° (c=1.015, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 72.22; H, 7.58; N, 3.01; S, 6.89

実測値 (%) : C, 72.07; H, 7.57; N, 3.21; S, 6.77

### 化合物 II - 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.98(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.14 and 1.24(each 3H, each s), 1.54~2.48(14H, m), 4.30(1H, m), 5.35~5.52(2H, m), 6.26(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.38 and 7.13 (each 2H, each t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.44 and 7.79(each 2H, each d, each  $J=8.4\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3453, 2662, 1739, 1708, 1652, 1609, 1500, 1333  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup>+65.2±1.1° (c=1.006, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 73.71; H, 7.93; N, 6.37

実測値 (%) : C, 73.85; H, 7.88; N, 6.37

### 化合物 II - 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.10 and 1.22(each 3H, each s), 1.52~2.42(14H, m), 4.25(1H, m), 5.34~5.51(2H, m), 6.35(1H, d,

J=8.7Hz), 7.07~7.15(3H, m), 7.21~7.26(2H, m), 7.73 and 7.77(each 2H, each d, each J=8.7Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3446, 3365, 3249, 2673, 1709, 1655, 1516, 1348, 1167 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup>+56.1±0.9° (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.6H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 65.05; H, 7.00; N, 5.23; S, 5.99

実測値 (%): C, 65.07; H, 6.94; N, 5.37; S, 6.03

### 化合物 II - 7

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94(1H, d, J=10.5Hz), 1.09 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.44(14H, m), 4.24(1H, m), 5.32~5.48(2H, m), 6.24(1H, d, J=8.7Hz), 7.17 and 7.60(each 2H, each d, each J=8.7Hz), 7.41~7.46(2H, m), 7.54(1H, m), 7.80~7.84(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3451, 3371, 3139, 1709, 1647, 1609, 1496, 1163 cm<sup>-1</sup>.

15 [α]<sub>D</sub><sup>22.5</sup>+47.1±0.9° (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.4H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 65.49; H, 6.97; N, 5.27; S, 6.03

実測値 (%): C, 65.51; H, 6.87; N, 5.39; S, 5.89

### 化合物 II - 8

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96(1H, d, J=10.5Hz), 1.09 and 1.22(each 3H, each s), 1.52~2.44(14H, m), 4.26(1H, m), 5.33~5.49(2H, m), 6.26(1H, d, J=8.4Hz), 6.31 and 7.15(each 2H, each t, each J=2.1Hz), 7.81 and 7.89(each 2H, each d, each J=8.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3446, 3144, 1708, 1663, 1514, 1377, 1173 cm<sup>-1</sup>.

25 [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>+64.1±0.9° (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 64.57; H, 6.90; N, 5.58; S, 6.38

実測値 (%) : C, 64.50; H, 6.97; N, 5.71; S, 6.28

### 化合物 II - 9

mp. 156-157°C

5 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.17 and 1.25(each 3H, each s), 1.57~2.51(14H, m), 4.31(1H, m), 5.34~5.54(2H, m), 6.37(1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.33~7.47(3H, m); 7.61(1H, s), 7.64(1H, m), 7.70~7.73(2H, m), 7.87(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3518, 3452, 1741, 1709, 1649, 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $[\alpha]_{\text{D}}^{23}+67.2 \pm 2.1^\circ$  ( $c=0.503$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 73.95; H, 7.05; N, 2.78; S, 6.37

実測値 (%) : C, 73.94; H, 7.08; N, 3.04; S, 6.53

### 化合物 II - 10

15 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.11 and 1.23(each 3H, each s), 1.54~2.49(14H, m), 4.25(1H, m), 5.35~5.56(2H, m), 6.33(2H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.56(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.58(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.93(1H, m), 8.04(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.24(1H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3513, 3389, 3144, 2669, 1726, 1709, 1659, 1515, 1470, 1455, 1

20 375  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}+54.0 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.008$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 64.46; H, 6.90; N, 5.53; S, 6.38

実測値 (%) : C, 64.45; H, 6.89; N, 5.75; S, 6.42

### 化合物 II - 11

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.96(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.10 and 1.23(each 3H,

each s), 1.52~2.42(14H, m), 2.29(3H, t), 4.26(1H, m), 5.35~5.49(2H, m), 5.96(1H, brs), 6.19(1H, t, J=3.2Hz), 6.26(1H, d, J=8.1Hz), 7.25(1H, m), 7.81(4H, s).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3446, 3152, 1708, 1662, 1514, 1485, 1368, 1164 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>+59.4±1.0° (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

計算値 (%): C, 65.60; H, 7.08; N, 5.46; S, 6.25

実測値 (%): C, 65.41; H, 7.00; N, 5.67; S, 6.24

### 化合物 I I - 1 2

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.97(1H, d, J=10.5Hz), 1.03 and 1.22(each 3H, each s), 1.452~2.46(14H, m), 4.26(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 6.20(2H, t, J=2.1Hz), 6.22(1H, d, J=8.1Hz), 6.68(2H, t, J=2.1Hz), 7.15 and 7.67(each 2H, each d, each J=8.1Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3452, 3103, 2666, 1709, 1652, 1523, 1496 cm<sup>-1</sup>.

15 [α]<sub>D</sub><sup>23</sup>+57.7±1.0° (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 74.67; H, 8.10; N, 6.22

実測値 (%): C, 74.69; H, 8.21; N, 6.38

### 化合物 I I - 1 3

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.94(1H, d, J=10.2Hz), 1.06 and 1.20(each 3H, each s), 1.49~2.40(14H, m), 4.21(1H, m), 5.31~5.45(2H, m), 6.19(1H, d, J=8.4Hz), 6.88(1H, d, J=3.6Hz), 7.22~7.35(2H, m), 7.52~7.55(2H, m), 7.74 and 7.91(each 2H, each d, each J=8.4Hz), 7.98(1H, d, J=8.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3481, 3440, 3145, 3116, 2661, 1709, 1660, 1516, 1485, 1446, 1

25 377, 1261, 1178, 1130 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup>+56.6±1.0° (c=1.000, MeOH)

元素分析 ( $C_{31}H_{36}N_2O_5S \cdot 0.1H_2O$ )

計算値 (%) : C, 67.64; H, 6.63; N, 5.09; S, 5.82

実測値 (%) : C, 67.68; H, 6.72; N, 5.35; S, 5.73

#### 化合物 II - 1 4

5 300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 0.92(1H, d,  $J=10.2Hz$ ), 1.09 and 1.21(each 3H,  
each s), 1.53~2.47(14H, m), 4.17(1H, m), 5.35~5.55(2H, m), 6.35 and 7.  
17(each 2H, each t, each  $J=2.1Hz$ ), 6.38(1H, d,  $J=8.7Hz$ ), 8.09 and 8.17(e  
ach 1H, each d, each  $J=1.5Hz$ ).

IR( $CHCl_3$ ): 3510, 3409, 3144, 3107, 1727, 1709, 1657, 1538, 1503, 1456, 1

10 387, 1166  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{26.5} +46.1 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{32}N_2O_5S_2 \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 59.08; H, 6.43; N, 5.51; S, 12.62

実測値 (%) : C, 59.10; H, 6.45; N, 5.69; S, 12.58

#### 化合物 II - 1 5

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2Hz$ ), 1.08 and 1.21(each 3H,  
each s), 1.50~2.41(14H, m), 4.20(1H, m), 5.35~5.47(2H, m), 6.16(1H, d,  
 $J=8.7Hz$ ), 6.33 and 7.16(each 2H, each t, each  $J=2.4Hz$ ), 7.30 and 7.56(e  
ach 1H, each d, each  $J=3.9Hz$ ).

20 IR( $CHCl_3$ ): 3515, 3446, 3144, 3100, 1708, 1658, 1529, 1504, 1456, 1385, 1  
167  $cm^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{26.5} +54.1 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.004$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{25}H_{32}N_2O_5S_2 \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 59.08; H, 6.43; N, 5.51; S, 12.62

25 実測値 (%) : C, 59.12; H, 6.36; N, 5.57; S, 12.59

#### 化合物 II - 1 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.22(each 3H, each s), 1.52~2.45(14H, m), 4.24(1H, m), 4.63(2H, s), 5.34~5.50(2H, m), 6.25~6.27(2H, m), 6.40(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=1.8$  and  $3.0\text{Hz}$ ), 7.80 and 7.85(each 2H, each d, each  $J=8.7\text{Hz}$ ).

5 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3581, 3518, 3445, 3149, 2666, 1709, 1661, 1515, 1472, 1371, 1182, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>27</sup>+58.1±1.0° (c=1.007, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 63.61; H, 6.86; N, 5.30; S, 6.07

10 実測値 (%) : C, 63.50; H, 6.84; N, 5.44; S, 5.89

化合物 I I - 1 7

mp.119-121°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.11 and 1.24(each 3H, each s), 1.53~2.49(14H, m), 4.29(1H, m), 5.39~5.57(2H, m), 6.37 and 7.22(each 2H, each t, each  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.50 and 7.93(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR(Nujol): 3365, 3145, 3100, 1739, 1621, 1548, 1405, 1367, 1187  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>26.5</sup>+45.5±0.8° (c=1.012, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ )

20 計算値 (%) : C, 59.74; H, 6.02; N, 5.57; S, 12.76

実測値 (%) : C, 59.56; H, 6.33; N, 5.64; S, 12.76

化合物 I I - 1 8

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.41(14H, m), 4.21(1H, m), 5.34~5.48(2H, m), 6.21(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.36 and 7.63(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=1.5$  and  $5.1\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J=1.5$  and  $3.9\text{Hz}$ ).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3446, 3097, 1708, 1656, 1529, 1504, 1387, 1153 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>+54.1±0.9° (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>3</sub>)

計算値 (%): C, 57.56; H, 5.99; N, 2.68; S, 18.44

5 実測値 (%): C, 57.33; H, 5.95; N, 2.68; S, 18.38

### 化合物 I I - 1 9

mp. 132-133°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(1H, d, J=10.2Hz), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.54~2.44(14H, m), 4.19(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 6.03(1H, d, J=8.7Hz), 6.52(1H, dd, J=1.5 and 3.3Hz), 7.11(1H, dd, J=3.9 and 4.8Hz), 7.17(1H, dd, J=2.1 and 3.3Hz), 7.70~7.72(2H, m), 7.74(1H, dd, J=1.5 and 3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3448, 3143, 3099, 1733, 1708, 1650, 1572, 1507, 1473, 1387, 1179 cm<sup>-1</sup>.

15 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup>+39.1±0.8° (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

計算値 (%): C, 59.50; H, 6.39; N, 5.55; S, 12.71

実測値 (%): C, 59.49; H, 6.46; N, 5.47; S, 12.70

### 化合物 I I - 2 0

20 mp. 165-166°C

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(1H, d, J=10.2Hz), 1.08 and 1.20(each 3H, each s), 1.50~2.45(14H, m), 4.17(1H, m), 5.33~5.51(2H, m), 6.04(1H, d, J=8.4Hz), 6.51(1H, dd, J=1.5 and 3.3Hz), 7.15(1H, dd, J=2.4 and 3.3Hz), 7.52~7.57(2H, m), 7.65(1H, m), 7.74(1H, dd, J=1.8 and 2.1Hz), 7.89~7.9

25 3(1H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3449, 3144, 1733, 1708, 1650, 1570, 1507, 1384, 1185, 1

176 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{24} +33.8 \pm 0.7^\circ$  (c=1.011, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)

計算値 (%) : C, 65.04; H, 6.87; N, 5.62; S, 6.43

5 実測値 (%) : C, 64.95; H, 6.68; N, 5.69; S, 6.40

### 化合物 I-I-21

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93(1H, d, J=10.2Hz), 1.07 and 1.21(each 3H, each s), 1.49~2.41(14H, m), 4.19(1H, m), 5.33~5.47(2H, m), 5.99(1H, d, J=8.7Hz), 7.01(1H, dd, J=3.6 and 5.4Hz), 7.04 and 7.28(each 1H, each d, each J=3.6Hz), 7.29(1H, dd, J=1.2 and 3.6Hz), 7.43(1H, dd, J=1.2 and 5.4Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3449, 3430, 2672, 1708, 1646, 1530, 1500, 1421 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25.5} +45.9 \pm 0.9^\circ$  (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub>)

15 計算値 (%) : C, 61.32; H, 6.38; N, 2.86; S, 19.64

実測値 (%) : C, 61.17; H, 6.42; N, 3.00; S, 19.80

### 化合物 I-I-22

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93(1H, d, J=10.2Hz), 1.07 and 1.21(each 3H, each s), 1.49~2.41(14H, m), 2.46(3H, d, J=1.2Hz), 4.18(1H, m), 5.33~5.47(2H, m), 5.99(1H, d, J=8.4Hz), 6.66(1H, m), 6.99(1H, d, J=3.9Hz), 7.10(1H, d, J=3.3Hz), 7.26(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3449, 2671, 1708, 1645, 1530, 1500, 1420 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25.5} +43.5 \pm 0.8^\circ$  (c=1.002, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub>)

25 計算値 (%) : C, 61.99; H, 6.60; N, 2.78; S, 19.10

実測値 (%) : C, 61.77; H, 6.68; N, 2.83; S, 18.91

化合物 I I - 2 3

mp. 118-120°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.22(each 3H, each s), 1.51~2.42(14H, m), 2.53(3H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 4.20(1H, m), 5.35~5.48(2H, m), 6.17(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.77(1H, m), 7.34(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR(Nujol): 3399, 3082, 1733, 1613, 1543, 1328, 1318, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{25.5} + 54.0 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.012$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_3$ )

計算値 (%) : C, 58.29; H, 6.21; N, 2.61; S, 17.95

実測値 (%) : C, 58.08; H, 6.18; N, 2.73; S, 17.66

化合物 I I - 2 4

mp. 126-127°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.20(each 3H, each s), 1.50~2.46(14H, m), 4.17(1H, m), 5.33~5.51(2H, m), 6.04(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.51(1H, dd,  $J=1.5$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=2.7$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 7.22(1H, dd,  $J=7.8$  and  $9.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, dd,  $J=1.5$  and  $2.1\text{Hz}$ ), 7.91~7.96(2H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3513, 3449, 3144, 1733, 1709, 1651, 1592, 1507, 1496, 1385, 1

20 181  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{24} + 36.2 \pm 0.8^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 62.77; H, 6.44; N, 5.42; F, 3.68; S, 6.21

実測値 (%) : C, 62.71; H, 6.49; N, 5.39; F, 3.69; S, 6.21

化合物 I I - 2 5

mp. 145-146°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.20(each 3H, each s), 1.50~2.45(14H, m), 3.86(3H, s), 4.17(1H, m), 5.33~5.51(2H, m), 6.04(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.48(1H, dd,  $J=1.5$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 6.98 and 7.85(each 2H, each d, each  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=2.7$  and  $3.3\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J=1.8$  and  $2.1\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3513, 3449, 3413, 3143, 1733, 1709, 1649, 1596, 1576, 1499, 1379, 1266, 1189, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}+34.5 \pm 0.7^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ )

計算値 (%): C, 63.61; H, 6.86; N, 5.30; S, 6.07

実測値 (%): C, 63.54; H, 6.93; N, 5.18; S, 6.08

### 化合物 II - 2 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.12 and 1.23(each 3H, each s), 1.50~2.50(14H, m), 4.23(1H, m), 5.39~5.51(2H, m), 6.09(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 6.35(1H, dd,  $J=2.4$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 6.48(1H, dd,  $J=2.4$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dd,  $J=3.6$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 7.18(1H, dd,  $J=0.6$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 7.41(1H, dd,  $J=0.6$  and  $3.6\text{Hz}$ ), 10.92(1H, brs).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3506, 3447, 3220, 3164, 1704, 1617, 1537, 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}+50.7 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.009$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 67.59; H, 7.35; N, 6.31; S, 7.22

実測値 (%): C, 67.60; H, 7.23; N, 6.39; S, 7.34

### 化合物 II - 2 7

mp.138-139°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.97(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.13 and 1.24(each 3H, each s), 1.50~2.47(14H, m), 4.24(1H, m), 5.36~5.52(2H, m), 6.06(1H, d,

$J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 6.99 and 7.05(each 1H, each d, each  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.28~7.34(3H, m), 7.37(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3518, 3449, 3431, 2665, 1708, 1642, 1538, 1519, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{24}+49.1\pm0.9^\circ$  ( $c=1.014$ , MeOH)

##### 5 元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}_2$ )

計算値 (%): C, 67.05; H, 6.88; N, 2.90; S, 13.26

実測値 (%): C, 67.94; H, 6.86; N, 2.99; S, 13.23

##### 化合物 I I - 2 8

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 1.07 and 1.22(each 3H,

each s), 1.50~2.44(14H, m), 4.20(1H, m), 5.30~5.51(2H, m), 5.97(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.58(2H, s), 6.95(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dd,  $J=1.5$  and 4.8Hz), 7.25~7.31(2H, m), 7.31(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3449, 3430, 2664, 1708, 1642, 1536, 1519, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_D^{24}+38.6\pm0.8^\circ$  ( $c=1.006$ , MeOH)

##### 15 元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 66.55; H, 6.91; N, 2.87; S, 13.16

実測値 (%): C, 66.52; H, 6.81; N, 3.11; S, 12.93

##### 化合物 I I - 2 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.22(each 3H,

each s), 1.50~2.39(14H, m), 2.44(3H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 4.20(1H, m), 5.34~5.49(2H, m), 5.98(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.70(1H, m), 7.06(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3518, 3450, 3430, 3110, 2669, 1740, 1708, 1645, 1530, 1499, 1420  $\text{cm}^{-1}$ .

25  $[\alpha]_D^{24}+46.0\pm0.9^\circ$  ( $c=0.968$ , MeOH)

##### 元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}_3$ )

計算値 (%) : C, 61.99; H, 6.60; N, 2.78; S, 19.10

実測値 (%) : C, 61.99; H, 6.61; N, 2.87; S, 19.18

化合物 II - 3 0

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.22(each 3H, each s), 1.51~2.42(14H, m), 2.47(3H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 4.21(1H, m), 5.35~5.49(2H, m), 6.18(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.04(1H, m), 7.36 and 7.60(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.91(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3447, 3115, 2670, 1708, 1656, 1529, 1504, 1443, 1329, 1156, 1143  $\text{cm}^{-1}$ .

10.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}+53.8 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.008$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}_3$ )

計算値 (%) : C, 58.29; H, 6.21; N, 2.61; S, 17.96

実測値 (%) : C, 58.07; H, 6.05; N, 2.69; S, 17.94

化合物 II - 3 1

15. mp. 98-100°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.43(14H, m), 4.13(2H, s), 4.20(1H, m), 5.33~5.49(2H, m), 5.97(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.77(1H, m), 7.21~7.35(6H, m).

IR(KBr): 3407, 2674, 1703, 1630, 1511  $\text{cm}^{-1}$ .

20.  $[\alpha]_{\text{D}}^{24}+46.8 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.006$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 72.22; H, 7.58; N, 3.01; S, 6.89

実測値 (%) : C, 72.04; H, 7.36; N, 3.27; S, 6.91

化合物 II - 3 2

25. 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.22(each 3H, each s), 1.50~2.45(14H, m), 4.22(1H, m), 5.35~5.49(2H, m), 6.04(1H, d,

$J=8.7\text{Hz}$ , 6.52 and 6.69(each 1H, each d, each  $J=12.0\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J=3.6$  and 5.1Hz), 7.07(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.27(1H, d,  $J=0.9$  and 5.1Hz), 7.36(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3449, 3430, 2664, 1708, 1643, 1536, 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

5  $[\alpha]_{D}^{24}+40.3 \pm 0.8^\circ$  ( $c=1.011$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%): C, 66.31; H, 6.92; N, 2.86; S, 13.11

実測値 (%): C, 66.29; H, 6.81; N, 3.07; S, 13.13

### 化合物 II - 3 3

10 mp. 117-118°C

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.13 and 1.24(each 3H, each s), 1.50~2.47(14H, m), 4.24(1H, m), 5.36~5.52(2H, m), 6.06(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.97 and 7.15(each 1H, each d, each  $J=15.9\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J=3.3$  and 4.8Hz), 7.09(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3450, 2670, 1738, 1708, 1641, 1537, 1518, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{24}+55.7 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.001$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}_2$ )

計算値 (%): C, 67.05; H, 6.88; N, 2.90; S, 13.26

20 実測値 (%): C, 66.91; H, 6.83; N, 2.97; S, 13.13

### 化合物 II - 3 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.22(each 3H, each s), 1.50~2.41(14H, m), 2.39(3H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 4.21(1H, m), 5.35~5.48(2H, m), 5.99(1H, m), 6.15(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.20(1H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.18(1H, dd,  $J=1.8$  and 3.3Hz), 7.31 and 7.54(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3446, 3150, 3101, 1708, 1658, 1529, 1504, 1375, 1183, 1  
160 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>+50.3±0.9° (c=1.007, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

5 計算値 (%) : C, 59.79; H, 6.64; N, 5.36; S, 12.28

実測値 (%) : C, 59.72; H, 6.61; N, 5.51; S, 12.37

### 化合物 I-I-35

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(1H, d, J=10.2Hz), 1.09 and 1.22(each 3H,  
each s), 1.51~2.44(14H, m), 4.20(1H, m), 5.34~5.50(2H, m), 6.22 and 6.  
10 23(total 1H, each d, J=8.1 and 8.7Hz), 7.12(1H, dd, J=3.9 and 5.1Hz), 7.  
44(2H, m), 7.60(1H, m), 7.69(1H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3509, 3447, 3092, 1708, 1653, 1530, 1503 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>+49.3±0.9° (c=1.002, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O)

15 計算値 (%) : C, 58.54; H, 6.25; N, 2.73; S, 18.75

実測値 (%) : C, 58.62; H, 6.16; N, 2.88; S, 18.72

### 化合物 I-I-36

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94(1H, d, J=10.2Hz), 1.09 and 1.10(total 3H,  
each s), 1.22 and 1.23(total 3H, each s), 1.51~2.44(14H, m), 2.52 and 2.  
20 53(total 3H, each d, J=0.6Hz), 4.20(1H, m), 5.35~5.50(2H, m), 6.23 and  
6.24(total 1H, each d, J=8.7 and 8.4Hz), 6.77(1H, m), 7.39~7.46(3H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3447, 3429, 3093, 2665, 1708, 1652, 1530, 1502, 1437 c  
m<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup>+47.4±0.9° (c=1.008, MeOH)

25 元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 59.47; H, 6.45; N, 2.67; S, 18.32

実測値 (%) : C, 59.59; H, 6.16; N, 2.76; S, 18.11

化合物 II - 3 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.42(14H, m), 3.84(3H, s), 4.12(2H, s), 4.19(1H, m), 5.33 ~5.48(2H, m), 5.98(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.77(1H, dt,  $J=0.9$  and  $3.9\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.90(1H, m), 7.15(1H, m), 7.23(1H, m), 7.28(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3509, 3450, 3431, 2664, 1739, 1708, 1639, 1544, 1506, 1464 c  $\text{m}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>24</sup>+40.4° ± 0.8° (c=1.003, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 70.02; H, 7.53; N, 2.81; S, 6.45

実測値 (%) : C, 69.92; H, 7.53; N, 2.96; S, 6.46

化合物 II - 3 8

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.47(14H, m), 4.13(2H, s), 4.20(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 6.01(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.80(1H, m), 6.82(1H, m), 6.86(1H, m), 7.12(1H, m), 7.15(1H, m), 7.31(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3597, 3510, 3448, 3427, 3190, 1709, 1633, 1545, 1508, 1456 c  $\text{m}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]D<sup>24</sup>+41.8° ± 0.8° (c=1.004, MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 69.11; H, 7.37; N, 2.88; S, 6.59

実測値 (%) : C, 68.94; H, 7.42; N, 2.96; S, 6.73

化合物 II - 3 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H,

each s), 1.50~2.44(14H, m), 2.27(3H, s), 4.05(2H, s), 4.20(1H, m), 5.33  
 $\sim$ 5.49(2H, m), 6.01(1H, d, J=8.7Hz), 6.71(1H, d, J=3.9Hz), 7.09(1H, dd, J  
=1.2 and 7.8Hz), 7.17~7.32(3H, m), 7.28(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3450, 3431, 2669, 1747, 1709, 1641, 1543, 1506, 1456, 1

5 369 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{24}+40.2^\circ \pm 0.8^\circ$  (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 68.34; H, 7.15; N, 2.66; S, 6.08

実測値 (%): C, 68.33; H, 6.94; N, 2.83; S, 6.31

#### 10 化合物 I I - 4 0

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(1H, d, J=10.5Hz), 1.08 and 1.21(each 3H,  
each s), 1.50~2.41(14H, m), 4.20(1H, m), 5.39~5.47(2H, m), 6.19(1H, d,  
J=8.4Hz), 7.35(1H, d, J=3.9Hz), 7.51~7.64(4H, m), 7.98(2H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3446, 2667, 1709, 1657, 1529, 1504, 1327, 1157 cm<sup>-1</sup>.

15  $[\alpha]_D^{20}+55.6^\circ \pm 1.0^\circ$  (c=1.004, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 62.45; H, 6.48; N, 2.70; S, 12.35

実測値 (%): C, 62.46; H, 6.40; N, 2.75; S, 12.19

#### 化合物 I I - 4 1

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95(1H, d, J=10.5Hz), 1.09 and 1.22(each 3H,  
each s), 1.50~2.44(14H, m), 2.31(3H, s), 4.22(1H, m), 5.35~5.49(2H, m),  
6.01(1H, d, J=8.7Hz), 7.03~7.21(4H, m), 7.38(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3448, 3429, 1739, 1709, 1647, 1529, 1500, 1473, 1421 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_D^{20}+46.2^\circ \pm 1.0^\circ$  (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 67.08; H, 7.12; N, 2.79; S, 12.79

実測値 (%) : C, 67.12; H, 7.04; N, 2.94; S, 12.88

### 化合物 II - 4 2

mp. 111.2-115°C

5 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.39(14H, m), 2.42(3H, s), 4.20(1H, m), 5.34~5.47(2H, m), 6.17(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.34(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.41(2H, m), 7.59(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.78(2H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3446, 1739, 1707, 1655, 1529, 1504, 1381, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $[\alpha]_{D}^{20}+53.0^\circ \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.002$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{S}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 63.06; H, 6.69; N, 2.63; S, 12.02

実測値 (%) : C, 63.07; H, 6.62; N, 2.73; S, 12.04

### 化合物 II - 4 3

15 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.22(each 3H, each s), 1.50~2.44(14H, m), 3.77(3H, s), 4.22(1H, m), 5.35~5.49(2H, m), 6.04(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.74~6.89(3H, m), 7.17~7.23(2H, m), 7.40(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3448, 3431, 1739, 1707, 1649, 1529, 1500, 1477  $\text{cm}^{-1}$ .

20  $[\alpha]_{D}^{20}+45.8^\circ \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.011$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 64.78; H, 6.91; N, 2.70; S, 12.35

実測値 (%) : C, 64.62; H, 6.83; N, 2.85; S, 12.65

### 化合物 II - 4 4

25 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.41(14H, m), 3.86(3H, s), 4.20(1H, m), 5.34~5.47(2H, m),

6.17(1H, d, J=8.7Hz), 7.12(1H, m), 7.35(1H, d, J=3.9Hz), 7.40~7.48(2H, m), 7.56(1H, m), 7.60(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3446, 2667, 1707, 1657, 1599, 1529, 1504, 1481, 1329, 1252, 1151 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+52.6° ± 0.9° (c=1.011, MeOH)

元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 61.22; H, 6.50; N, 2.55; S, 11.67

実測値 (%) : C, 61.10; H, 6.36; N, 2.65; S, 11.73

#### 化合物 I I - 4 5

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.92(1H, d, J=10.5Hz), 1.07 and 1.20(each 3H, each s), 1.52~2.43(14H, m), 4.18(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, m), 7.33~7.39(2H, m), 7.46~7.51(2H, m), 7.56(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3587, 3442, 3280, 1707, 1643, 1531, 1329, 1308, 1149 cm<sup>-1</sup>.

15 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+53.2° ± 0.9° (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 60.18; H, 6.32; N, 2.60; S, 11.90

実測値 (%) : C, 60.19; H, 6.06; N, 2.63; S, 11.99

#### 化合物 I I - 4 6

20 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 0.91(1H, d, J=10.2Hz), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.45(14H, m), 4.20(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 6.17(1H, d, J=8.7Hz), 6.72(2H, m), 6.79(1H, m), 7.11(2H, m), 7.38(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3342, 2669, 1707, 1622, 1583, 1535 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup>+45.6° ± 0.9° (c=1.007, MeOH)

25 元素分析 (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 64.44; H, 6.69; N, 2.78; S, 12.74

実測値 (%) : C, 64.33; H, 6.59; N, 2.83; S, 13.07

化合物 II - 4 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.43(14H, m), 3.79(3H, s), 4.10(2H, s), 4.20(1H, m), 5.33 ~5.49(2H, m), 5.98(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.76~6.85(4H, m), 7.24(1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3516, 3450, 3431, 2669, 1738, 1709, 1641, 1600, 1437, 1261  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.5+42.8^\circ} \pm 0.8^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{S}$ )

計算値 (%) : C, 70.27; H, 7.52; N, 2.83; S, 6.47

実測値 (%) : C, 70.05; H, 7.55; N, 2.84; S, 6.45

化合物 II - 4 8

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.94(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.09 and 1.21(each 3H, each s), 1.51~2.43(14H, m), 3.38(3H, s), 4.18(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 5.83(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.16(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.14(1H, m), 7.21~7.27(4H, m), 7.33~7.39(2H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3450, 2661, 1739, 1709, 1628, 1597, 1495, 1479, 1415, 132  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23.5+50.8^\circ} \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.005$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 69.45; H, 7.58; N, 5.78; S, 6.62

実測値 (%) : C, 69.45; H, 7.39; N, 5.99; S, 6.65

化合物 II - 4 9

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.93(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.42(14H, m), 2.28(3H, s), 4.12(2H, s), 4.20(1H, m), 5.33~

5.48(2H, m), 5.98(1H, d, J=9.0Hz), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 7.17(4H, s), 7.30  
(1H, d, J=3.6Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3518, 3450, 3430, 1739, 1709, 1641, 1543, 1506, 1471, 1458 cm<sup>-1</sup>.

5 [α]<sub>D</sub><sup>22.5</sup>+42.9° ± 0.8° (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>S)

計算値 (%): C, 72.61; H, 7.77; N, 2.92; S, 6.68

実測値 (%): C, 72.43; H, 7.78; N, 3.09; S, 6.62

#### 化合物 I I - 5 0

10 300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(1H, d, J=10.2Hz), 1.08 and 1.21(each 3H, each s), 1.50~2.46(14H, m), 4.19(1H, m), 5.33~5.50(2H, m), 6.03(1H, d, J=8.7Hz), 6.52(1H, dd, J=1.5 and 3.3Hz), 7.11(1H, dd, J=3.9 and 4.8Hz), 7.17(1H, dd, J=2.1 and 3.3Hz), 7.70~7.72(2H, m), 7.74(1H, dd, J=1.2 and 3.9Hz).

15 IR(CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3448, 3143, 2666, 1733, 1708, 1650, 1572, 1507, 1387, 1179 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup>+39.1° ± 0.8° (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)

計算値 (%): C, 59.50; H, 6.39; N, 5.55; S, 12.71

20 実測値 (%): C, 59.49; H, 6.46; N, 5.47; S, 12.70

#### 化合物 I I I - 1

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88(1H, d, J=10.2Hz), 1.07 and 1.23(each 3H, each s), 1.56~2.51(13H, m), 2.67(1H, m), 4.41(1H, m), 5.29~5.41(2H, m), 6.07(1H, d, J=8.1Hz), 6.34 and 7.16(each 2H, each t, each J=2.1Hz), 7.35 and 7.52(each 1H, each d, each J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3511, 3431, 3144, 3101, 2668, 1708, 1656, 1530, 1505, 1455, 11

384, 1167 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{24} +34.2 \pm 0.7^\circ$  (c=1.007, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 58.46; H, 6.48; N, 5.45; S, 12.48

5 実測値 (%) : C, 58.77; H, 6.40; N, 5.65; S, 12.72

### 化合物 I I I - 2

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90(1H, d, J=9.9Hz), 1.06 and 1.23(each 3H, each s), 1.58~2.48(13H, m), 2.67(1H, m), 4.41(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 6.27(1H, d, J=8.1Hz), 7.38~7.44(3H, m), 6.34(1H, d, J=3.9Hz), 8.14(1H, dd, J=1.5 and 3.0Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3517, 3431, 3361, 3114, 1708, 1654, 1530, 1504, 1332, 1151 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{24} +33.7 \pm 0.7^\circ$  (c=1.003, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O)

15 計算値 (%) : C, 57.16; H, 6.02; N, 2.67; S, 18.31

実測値 (%) : C, 57.09; H, 5.88; N, 2.76; S, 18.15.

### 化合物 I I I - 3

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94(1H, d, J=9.9Hz), 1.07 and 1.23(each 3H, each s), 1.56~2.48(13H, m), 2.68(1H, m), 4.42(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 6.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.16(1H, dd, J=3.9 and 5.1Hz), 7.42 and 7.63(each 1H, each d, each J=3.9Hz), 7.70(1H, dd, J=1.5 and 5.1Hz), 7.76(1H, dd, J=1.5 and 3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3516, 3431, 3365, 3097, 1708, 1654, 1530, 1505, 1402, 1336, 153 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_{D}^{24} +34.5 \pm 0.7^\circ$  (c=1.010, MeOH)

元素分析 (C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 57.36; H, 6.01; N, 2.68; S, 18.38

実測値 (%) : C, 57.16; H, 5.88; N, 2.76; S, 18.36

#### 化合物 I II - 4

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.88(1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 1.07 and 1.23(each 3H, each s), 1.58~2.34(12H, m), 2.39(3H, s), 2.44(1H, m), 2.68(1H, m), 4.41(1H, m), 5.29~5.42(2H, m), 5.99(1H, m), 6.08(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.20(1H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.19(1H, m), 7.38 and 7.55(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3510, 3431, 3150, 3100, 1708, 1656, 1530, 1505, 1375, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

10  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +30.9 \pm 0.7^\circ$  ( $c=1.000$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 59.58; H, 6.65; N, 5.35; S, 12.24

実測値 (%) : C, 59.57; H, 6.48; N, 5.51; S, 12.22

#### 化合物 I V - 1

15 300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.85 and 1.22(each 3H, each s), 1.44(1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 1.54~2.51(14H, m), 4.10(1H, m), 5.31~5.41(2H, m), 6.21(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=3.9$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 7.44 and 7.63(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=1.2$  and  $4.8\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J=1.2$  and  $3.9\text{Hz}$ ).

20 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3517, 3423, 3366, 3097, 2665, 1708, 1655, 1530, 1505, 1335, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -46.4 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.010$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 56.97; H, 6.04; N, 2.66; S, 18.25

25 実測値 (%) : C, 57.10; H, 5.96; N, 2.70; S, 18.02

#### 化合物 I V - 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.84 and 1.22(each 3H, each s), 1.43(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 1.53~2.50(14H, m), 4.09(1H, m), 5.30~5.41(2H, m), 6.17(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.33 and 7.16(each 2H, each t-like), 7.40 and 7.57(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

5 IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3432, 3144, 3102, 1708, 1657, 1531, 1506, 1456, 1384, 1  
167  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} - 45.4 \pm 0.9^\circ$  ( $c=1.010$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 59.10; H, 6.07; N, 5.51; S, 12.62

10 実測値 (%) : C, 59.12; H, 5.83; N, 5.53; S, 12.41

#### 化合物 V - 1

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24~2.13(13H, m), 2.22(1H, m), 2.32(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.41(1H, m), 3.44(1H, m), 5.18~5.36(2H, m), 6.19(1H, m), 6.23 and 7.15(each 2H, each t, each  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.28 and 7.55(each 2H, each t, each  $J=3.9\text{Hz}$ ).

15

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3512, 3439, 3144, 3100, 1708, 1658, 1535, 1508, 1446, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +69.5 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.012$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ )

20 計算値 (%) : C, 56.89; H, 6.02; N, 5.77; S, 13.21

実測値 (%) : C, 56.91; H, 5.96; N, 5.91; S, 13.37

#### 化合物 V - 2

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.14~2.16(13H, m), 2.23(1H, m), 2.30~2.37(2H, m), 3.41(1H, m), 3.45(1H, m), 5.18~5.36(2H, m), 6.19(1H, m), 7.11(1H, dd,  $J=3.9$  and 5.1Hz), 7.32 and 7.62(each 1H, each d, each  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J=1.5$  and 5.1Hz), 7.75(1H, dd,  $J=1.5$  and 3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3440, 3096, 1708, 1657, 1534, 1507, 1402, 1336, 1153 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{25} +69.2 \pm 1.1^\circ$  (c=1.006, MeOH)

元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>O)

5 計算値 (%): C, 55.57; H, 5.51; N, 2.83; S, 19.42

実測値 (%): C, 55.55; H, 5.32; N, 2.85; S, 19.21

#### 化合物 V - 3

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.16~2.14(13H, m), 2.23(1H, m), 2.28~2.36(2H, m), 3.54~3.46(2H, m), 5.17~5.37(2H, m), 6.14(1H, m), 7.32(1H, d, J=3.9Hz), 7.38~7.44(2H, m), 7.61(1H, d, J=3.9Hz), 8.15(1H, dd, J=1.2 and 3.0Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3508, 3431, 3114, 1708, 1656, 1534, 1508, 1331, 1152, 1102 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{D}^{24} +66.5 \pm 1.1^\circ$  (c=1.003, MeOH)

15 元素分析 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%): C, 55.35; H, 5.57; N, 2.81; S, 19.28

実測値 (%): C, 55.29; H, 5.54; N, 2.85; S, 19.01

#### 化合物 V - 4

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.18~2.18(13H, m), 2.23(1H, m), 2.31~2.35(2H, m), 2.38(3H, s), 3.43(2H, m), 5.18~5.36(2H, m), 5.98(1H, m), 6.14(1H, m), 6.19(1H, t, J=3.3Hz), 7.17(1H, m), 7.29 and 7.53(each 1H, each d, each J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3440, 3150, 3101, 1708, 1658, 1535, 1508, 1375, 1161 cm<sup>-1</sup>.

25  $[\alpha]_{D}^{24} +30.9 \pm 0.7^\circ$  (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 59.58; H, 6.65; N, 5.35; S, 12.24

実測値 (%) : C, 59.57; H, 6.48; N, 5.51; S, 12.22

### 化合物 V - 5

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18~2.10(13H, m), 2.11(1H, m), 2.21~2.35(2H, m), 3.35(1H, m), 3.46(1H, m), 4.12(2H, s), 5.17~5.34(2H, m), 5.88(1H, m), 6.74(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.21~7.38(6H, m).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3511, 3432, 3065, 1708, 1642, 1547, 1515, 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{23} +69.1 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.009$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 71.07; H, 7.16; N, 3.19; S, 7.30

実測値 (%) : C, 70.91; H, 7.18; N, 3.19; S, 7.34

### 化合物 V - 6

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18~2.15(14H, m), 2.24~2.34(2H, m), 3.36(1H, m), 3.58(1H, m), 5.19~5.40(2H, m), 6.07(1H, m), 7.28~7.42(3H, m), 7.51(1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 7.56~7.59(2H, m), 7.72(1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3446, 1709, 1649, 1550, 1520, 1491  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{22} +79.4 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.004$ , MeOH)

元素分析 ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ )

計算値 (%) : C, 70.29; H, 6.94; N, 3.28; S, 7.51

実測値 (%) : C, 70.26; H, 6.68; N, 3.48; S, 7.44

### 化合物 V - 7

300MHz  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18~2.14(13H, m), 2.26(1H, m), 2.31~2.36(2H, m), 3.30(1H, m), 3.64(1H, m), 3.82(3H, s), 5.19~5.39(2H, m), 6.06(1H, m), 6.89~7.01(6H, m), 7.66(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

IR( $\text{CHCl}_3$ ): 3514, 3446, 1709, 1649, 1550, 1520, 1491  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{D}^{22} +76.3 \pm 1.2^\circ$  ( $c=1.009$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{28}H_{33}NO_5 \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 71.99; H, 7.21; N, 3.00

実測値 (%) : C, 72.05; H, 7.35; N, 2.93

### 化合物 V - 8

5 300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 1.18~2.14(13H, m), 2.25(1H, m), 2.31~2.39(2H, m), 3.32(1H, m), 3.56(1H, m), 4.09(2H, d,  $J=0.3Hz$ ), 5.18~5.38(2H, m), 5.89(1H, m), 6.68(1H, d,  $J=3.6Hz$ ), 6.94(1H, dd,  $J=3.6$  and  $5.1Hz$ ), 7.02(1H, dd,  $J=1.5$  and  $3.6Hz$ ), 7.23(1H, d,  $J=3.6Hz$ ), 7.35(1H, dd,  $J=1.5$  and 5.1Hz).

10 IR( $CHCl_3$ ): 3514, 3433, 1709, 1645, 1545, 1516, 1458  $cm^{-1}$ .  
 $[\alpha]_D^{23} +61.8 \pm 1.0^\circ$  ( $c=1.008$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{24}H_{29}NO_3S_3 \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 60.14; H, 6.18; N, 2.92; S, 20.07

実測値 (%) : C, 60.08; H, 6.11; N, 2.90; S, 20.05

### 化合物 V - 9

300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 1.06~2.15(13H, m), 2.23(1H, m), 2.28~2.38(2H, m), 3.35(1H, m), 3.54(1H, m), 5.20(2H, s), 5.19~5.37(2H, m), 5.95(1H, m), 6.94~7.04(4H, m), 7.27~7.35(3H, m).

IR( $CHCl_3$ ): 3514, 3433, 1709, 1647, 1599, 1547, 1518, 1495  $cm^{-1}$ .

20  $[\alpha]_D^{24} +67.8 \pm 1.1^\circ$  ( $c=1.008$ , MeOH)

元素分析 ( $C_{26}H_{31}NO_4S \cdot 0.2H_2O$ )

計算値 (%) : C, 68.30; H, 6.92; N, 3.06; S, 7.01

実測値 (%) : C, 68.31; H, 6.84; N, 3.16; S, 7.11

### 化合物 V - 10

25 300MHz  $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ) $\delta$  : 1.06~2.14(13H, m), 2.24(1H, m), 2.30~2.37(2H, m), 3.31(1H, m), 3.53(1H, m), 4.50(2H, d,  $J=0.9Hz$ ), 5.15~5.36(2H, m),

5.89(1H, m), 6.65~6.79(3H, m), 6.95(1H, d, J=3.9Hz), 7.15~7.21(2H, m),  
7.33(1H, d, J=3.9Hz).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3512, 3440, 1707, 1643, 1603, 1547, 1506 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +67.3 ± 1.1° (c=1.009, MeOH)

5 元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 0.3H<sub>2</sub>O)

計算値 (%) : C, 68.18; H, 7.17; N, 6.20; S, 7.00

実測値 (%) : C, 68.04; H, 7.09; N, 6.25; S, 7.02

化合物 V - 1 1

300MHz <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.06~2.15(13H, m), 2.27(1H, m), 2.28~2.38(2

10 H, m), 3.31(1H, m), 3.54(1H, m), 4.24(2H, d, J=0.6Hz), 5.17~5.36(2H, m),  
5.87(1H, m), 6.78(1H, d, J=3.6Hz), 7.21~7.42(6H, m).

IR(CHCl<sub>3</sub>): 3514, 3433, 3062, 2669, 1709, 1643, 1545, 1514 cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +64.3 ± 1.0° (c=1.000, MeOH)

元素分析 (C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O)

15 計算値 (%) : C, 65.24; H, 6.74; N, 2.93; S, 13.40

実測値 (%) : C, 65.23; H, 6.55; N, 3.00; S, 13.46

上記実施例で得た化合物につき、以下の試験例に示す方法で、インビボ及びイ  
ンビトロ活性を試験した。

20 インビボの試験例を挙げる。まず、麻酔下で、Slc:Wistar rat (10-11週齢)  
の頭蓋骨の線条体上部にあたる位置に貫通腔を設け、ガイドカニューレの取付手  
術を施した。3~10日後に下記の試験（試験例1~試験例8）に供した。

試験例 1

25 ラット左線条体に生理食塩水(3μl)あるいは生理食塩水に溶解させたアミロイ  
ドβ蛋白質 25-35(10あるいは 20 μg/3μl)を投与した。5日後に、アポモルフィ

ン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を30分間計測した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 15, 15, 10 例であった。結果を図1に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水投与群と比較し、\*\* は  $P < 0.01$  で有意差のあることを示している。線条体投与ラットの回転行動は、アミロイド $\beta$ 蛋白質の濃度に依存して、有意に増加していた。この回転行動は、アミロイド $\beta$ 蛋白質の神経細胞毒性に基づく線条体機能障害を意味していると考えられた。

## 試験例 2

ラット左線条体に生理食塩水(3μl)あるいは生理食塩水に溶解させたアミロイド $\beta$ 蛋白質 25-35(20μg/3μl)溶液をラットの線条体に注入し、0日～5日後に線条体(約 50 mg)を摘出した。線条体を 80% エタノール(組織重量の 50 倍体積、約 2.5 ml)でホモジナイズした。試料を遠心分離後(3000 rpm, 15 min, 4°C)、その上清を 99.5% エタノール 10 ml 及び精製水 10 ml で活性化した Sep-Pak C18 カラムにかけ、10% エタノール 15 ml 及び石油エーテル 15 ml で洗浄し、ギ酸メチル 5 ml で容出させた。その抽出液を窒素ガスで溶媒を蒸発後、測定用緩衝液 0.5 ml (0.1% gelatin, 0.1% azide, 50 mM phosphate pH 7.3) に溶解させた。これを試料として、ラジオイムノアッセイキット(アマーシャム社製)を用いて TXB<sub>2</sub>を測定し、その結果を図2に示した。実験に用いたラットの例数は、全群 6 例であった。有意差検定は Dunnet's test を行い、無処置群と比較し、\*\* は  $P < 0.01$  で有意差のあることを示す。無処置群における TXB<sub>2</sub>含量は約 4 ng/g であったが、生理食塩水投与群では、投与後 1 日目に一過性の上昇(約 6 ng/g)が観察されたが、2 日後以降は投与前値に戻った。それに対し、アミロイド $\beta$ 蛋白質投与群では、投与前に比べ有意に増加しそのレベル(約 8 ng/g)は投与 2 日以後も維持されていた。TXB<sub>2</sub>は生体内において TXA<sub>2</sub>の安定代謝産物であるので、今回測定した TXB<sub>2</sub>含量は線条体における TXA<sub>2</sub>含量を意味している。よって、アミロイド $\beta$ 蛋白質による持続的な TXA<sub>2</sub>の含量増加により、回転行

動が惹起されていると考えられた。

### 試験例 3

ラット左線条体に生理食塩水(3μl)あるいは生理食塩水で希釈した U-46619 溶液(10, 100 あるいは 1000 ng / 3μl)を投与した。5 日後に、アボモルフィン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を 30 分間計測した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 10, 5, 9, 10 例であった。結果を図 3 に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水投与群と比較し、\* は P<0.05 で有意差のあることを示している。線条体投与ラットは、U-46619 の濃度に依存して回転行動が有意に増加していた。以上のことから、アミロイドβ蛋白質と同様に、TXA<sub>2</sub>アゴニストも回転行動誘発能を有し、線条体機能障害を誘発しうることが確認された。

### 試験例 4

化合物 (II-1c) は生理食塩水に溶かした。ラット左線条体に生理食塩水(3μl)あるいは化合物 (II-1c)(10, 100 あるいは 1000 ng / 3μl)を投与した。5 日後に、アボモルフィン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を 30 分間計測した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 26, 4, 9, 9 例であった。化合物 (II-1c)は、実験に用いた濃度では単独で回転行動になんら影響を与えるなかった。

次に、アミロイドβ蛋白質 25-35(20 μg / 3μl)共存下で同様の実験を行った。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 21, 15, 15, 14 例であった。結果を図 4 に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水投与群と比較し\*\* は P<0.01 で、アミロイドβ蛋白質単独投与群と比較し# は P<0.05 で有意差のあることを示している。その結果、アミロイドβ蛋白質誘発回転行動に対し、化合物 (II-1c) は濃度依存的に有意に抑制した。これにより、アミロイドβ蛋白質による線条体機能障害に対し化合物 (II-1c) が改善効果を有することを見出した。

試験例 5

化合物 (II-1c) は、 TXA<sub>2</sub>受容体に親和性を有する化合物である (Ki=81 nM)。そこで、同受容体に対し親和性および特異性のいずれも高い Bay u 3405 (Ki= 1.62 nM)および S-1452 (Ki = 0.69 nM) を用いて、アミロイドβ蛋白質誘発回転行動に対する TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の効果を検討した。ラット左線条体に生理食塩水(3μl)あるいはアミロイドβ蛋白質 25-35(20μg/3μl)共存下で生理食塩水に溶解させた Bay u 3405 (0, 10, 100 あるいは 1000 pg / 3μl)を投与した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 15, 14, 5, 10, 15 例であった。また、S-1452 (0; 10; 100 あるいは 1000 pg / 3μl)の場合は、それぞれ 15, 15, 10, 10, 10 例であった。5 日後に、アポモルフィン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を 30 分間計測した。結果を図 5 に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水投与群と比較し\*\* は P<0.01 で、アミロイドβ蛋白質単独投与群と比較し## は P<0.01 で有意差のあることを示している。その結果、アミロイドβ蛋白質誘発回転行動に対し、Bay u 3405 および S-1452 は濃度依存的に有意に抑制した。これにより、アミロイドβ蛋白質による線条体機能障害に対し Bay u 3405 および S-1452 のいずれも改善効果を有することを見出した。さらに、その効果は TXA<sub>2</sub>受容体に対する親和性と相関しており、化合物 (II-1c)の約 100 分の 1 の濃度で示した。

20

試験例 6

化合物 (II-1c) は、TXA<sub>2</sub>受容体のみならず PGD<sub>2</sub>受容体にも親和性を有している。そこで、BWA868C を用いてアミロイドβ蛋白質誘発回転行動に対する PGD<sub>2</sub>受容体拮抗剤の効果を検討した。BWA868C は最初エタノールに溶かし、次いで生理食塩水で希釈した。ラット左線条体に 3 % エタノールを含む生理食塩水(3μl)あるいはアミロイドβ蛋白質 25-35(20μg/3μl)共存下で BWA868C (0, 10,

100あるいは1000 ng / 3 $\mu$ l)を投与した。5日後に、アポモルフィン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を30分間計測した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ37, 32, 11, 11, 11例であった。結果を図6に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水(3%エタノールを含む)投与群と比較し、\*\* は P<0.01 で有意差のあることを示している。これまでの生理食塩水投与群と比較して、3%エタノールが含まれることによる回転行動への影響は観察されなかった。また、BWA868C は用いた濃度においてはいずれも回転行動に有意な影響を与えなかった。PGD<sub>2</sub>受容体拮抗剤は、アミロイド $\beta$ 蛋白質による線条体機能障害に対し改善作用を示さなかった。かくして、化合物 (II-1c) は、PGD<sub>2</sub>受容体拮抗剤ではなく TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤として薬理効果を発現していると考えられた。

#### 試験例 7

TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の薬理効果がTXA<sub>2</sub>受容体を介して発現していることを確認するために、TXA<sub>2</sub>受容体アゴニスト誘発回転行動に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の効果を検討した。ラット左線条体に生理食塩水(3 $\mu$ l)、U-46619 (100 ng / 3 $\mu$ l)、U-46619 (100 ng / 3 $\mu$ l) + 化合物 (II-1c) (100 ng / 3 $\mu$ l)あるいは U-46619 (100 ng / 3 $\mu$ l) + Bay u 3405 (1ng / 3 $\mu$ l)を投与した。5日後に、アポモルフィン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を30分間計測した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ25, 24, 15, 15例であった。結果を図7に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水投与群と比較し\*\* は P<0.01 で、U-46619 単独投与群と比較し# は P<0.05 で有意差のあることを示している。その結果、U-46619 誘発回転行動に対し、化合物 (II-1c)および Bay u 3405 は有意に抑制した。これにより、アミロイド $\beta$ 蛋白質による線条体機能障害と同様に TXA<sub>2</sub>受容体アゴニストによる線条体機能障害に対しても TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤が改善効果を示すことが確認された。

試験例 8

TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の薬理効果がTXA<sub>2</sub>受容体を介して発現していることを、さらに確認するために、過剰のTXA<sub>2</sub>受容体アゴニストにより拮抗剤の作用が抑制されるかどうか検討した。ラット左線条体に生理食塩水(3μl)、アミロイドβ蛋白質 25-35(20μg/3μl)単独、アミロイドβ蛋白質 25-35(20μg/3μl)+化合物 (II-1c)(100 ng / 3μl)、アミロイドβ蛋白質 25-35(20μg/3μl)+化合物 (II-1c)(100 ng / 3μl)+ U-46619 (1000 ng/3μl) を投与した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 20, 19, 20, 10 例であった。また、同じ条件で、化合物 (II-1c)(100 ng / 3μl)を Bay u 3405 (1ng/3μl)に代えて投与した。実験に用いたラットの例数は、それぞれ 15, 14, 15, 10 例であった。5日後に、アボモルフィン(0.5 mg/kg)を皮下に注射し、反時計方向の回転行動を 30 分間計測した。結果を図 7 に示した。有意差検定は Dunnet's test を行い、生理食塩水投与群と比較し\*\* および \* は P<0.01 あるいは 0.05 で、アミロイドβ蛋白質単独投与群と比較し## および # は P<0.01 あるいは 0.05 で有意差のあることを示している。その結果、これまでの結果と同様に、アミロイドβ蛋白質誘発回転行動に対し、化合物 (II-1c)および Bay u 3405 は有意に阻害していることが確認された。この時、過剰の U-46619 によりいずれの化合物の阻害作用も抑制されることが見出された。かくして、アミロイドβ蛋白質による線条体機能障害に対する TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤の改善効果は、過剰の TXA<sub>2</sub>受容体アゴニストにより抑制されることが確認された。

上記の結果をまとめると、アミロイドβ蛋白質は TXA<sub>2</sub>を介して線条体機能障害を誘発していた。その機能障害は、構造の異なる TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤により改善された。その薬理効果は、TXA<sub>2</sub>受容体に対する親和性と強く相関しており、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤は、TXA<sub>2</sub>受容体を介してアミロイドβ蛋白質に

による脳機能障害に対し改善作用を示した。アミロイド $\beta$ 蛋白質は神経細胞変性誘発剤であるので、TXA<sub>2</sub>は神経変性疾患の原因物質の一つであると考えられる。よって、TXA<sub>2</sub>受容体拮抗剤のみならずTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤等のTXA<sub>2</sub>の作用を阻害する化合物は、神経変性疾患の治療薬になりうる。

5

次に、アミロイド $\beta$ 蛋白質により引き起こされる神経細胞変性に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物の抑制効果、さらに、軸索切断による神経細胞死に対するTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物の抑制効果を調べるべく、インビトロで以下の試験（試験例9、10）を行った。

10

#### 試験例9

アミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞変性に対する(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ]-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸ナトリウム(II-1c)の作用

15

##### (1) 神経細胞の培養について

Developmental Brain Research, 30(1986)47-56記載の方法に従って、Sprague-Dawley rat(胎生19日)より大脳皮質を取りだし、等張溶液(137 mM 塩化ナトリウム, 5.4 mM 塩化カリウム, 0.17 mM リン酸二ナトリウム, 0.22 mM リン酸カリウム, 5.5 mM グルコース, 59 mM スクロース；各25 ml)に懸濁した。

20

トリプシンおよびデオキシリボヌクレアーゼを、それぞれ4mg/mlおよび0.4mg/mlとなるように添加し、37°Cで12分間、培養して神経細胞を分散させた。Leibovitz's L-15培地(5%子牛血清+5%馬血清を含有)に、神経細胞を $1 \times 10^5$  cells/mlになるように懸濁した。poly-L-lysineでコーティングした培養用プレートに $2.5 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup>の密度で神経細胞を撒いた。神経細胞は、37°Cの5% CO<sub>2</sub>インキュ

25

ベーターで培養し、2日目に実験に用いた。

##### (2) アミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞死について

神経細胞に、(i) アミロイド $\beta$ 蛋白質(アミロイド $\beta$ 蛋白質/滅菌水=1 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ を培地1 $\text{ml}$ に対して)2 $\mu\text{l}$ のみ、(ii) アミロイド $\beta$ 蛋白質(アミロイド $\beta$ 蛋白質/滅菌水=1 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ を培地1 $\text{ml}$ に対して)2 $\mu\text{l}$ 及び(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸ナトリウム(II-1c)(II-1c/ジメチルスルホキシド=10 $\mu\text{mol}/\text{ml}$ を培地1 $\text{ml}$ に対して)1 $\mu\text{l}$ (以下、化合物II-1cという)を同時に添加した。対照として、無処置(アミロイド $\beta$ 蛋白質を添加せず)についても、同様に行った。

添加48時間後に、神経細胞に3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイド(MTT)を1mg/mlになるように添加し、37°Cで1時間培養し、產生したホルマサン結晶をプロパンノール(0.04N 塩酸を含む)に溶解させ、自動マイクロプレートリーダーで570nmの波長で測定し、MTTアッセイ(ミトコンドリア活性)を行った。一群の例数は4で、Dunnett's testを用い、有意差検定を行った。得られた結果を添付の図9に示した。\*\*は、アミロイド $\beta$ 蛋白質単独処置群と比較して、P<0.01で有意差のあることを示す。

図9より、本発明に関する化合物(II-1c)がアミロイド $\beta$ 蛋白質による神経細胞変性に対して抑制作用を示すことを確認した。アミロイド $\beta$ 蛋白質により、約50%の神経細胞死が惹起された。本発明に関する化合物(II-1c)を同時適用したところ、濃度依存的に細胞死を抑制した。そのED<sub>50</sub>値は約1 $\mu\text{M}$ であった。

## 試験例 10

ラット顔面神経における軸索切断による神経細胞死に対する(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸ナトリウム(II-1c)の作用

生後10日のJCL:SD ratの顔面片側の皮膚を切開し、顔面神経を切断した。

PBS(phosphate buffered saline)に(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸ナト

リウム (II-1c)を溶かし(0.1, 1, 10 mg/ml)、その溶液 (10μl) を浸したスポンジエルを切斷面に添加し、切開した皮膚を縫合した。

術後 10 日目に PBS に溶かした 4 % paraform aldehyde 25 ml を用いて脳を環流固定した。固定脳を 0.1M sodium phosphate(pH7.4)に溶かした、0.1M Sucrose, 4 % PFA で 5 時間後固定し、PBS で終夜浸潤した。脳試料をパラフィン包埋し、厚さ 5μm の脳幹部分の連続切片作製し、ニッスル染色を施し、顔面運動神経核を計数した。一群の例数は 4-5 で、Dunnett's test を用い、有意差検定を行った。得られた結果を添付の図 10 に示した。\*\*は無処置群と比較して、\*は PBS 処置群と比較して、それぞれ  $P < 0.01$  および  $P < 0.05$  で有意差の有ることを示す。

軸索切斷後、顔面神経細胞に形態的変性が生じ、その後一週間は、神経変性が進行し、細胞体が萎縮し、脱落していった。それ以降は、生き残った約 40% の神経細胞は、変性したまま脱落することは無かった。本発明に関する化合物(II-1c)を手術時に切斷面に適用したところ、 $10\mu\text{g}/\text{rat}$  で有意に約 20% 神経細胞死を抑制した。図 10 より、本発明に関する化合物(II-1c)が軸索切斷による神経細胞死に対しても抑制作用を示すことを確認した。

#### 製剤例 1

##### 錠剤の製造

40 mg の有効成分を含有する錠剤を常法により製造した。40 mg 錠の組成を以下に示す。

(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ-

6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸

ナトリウム (II-1c) 40.0 mg

25 ヒドロキシプロピルセルロース 3.6 mg

ステアリン酸マグネシウム 0.4 mg

トウモロコシデンプン	18.0 mg
乳糖	<u>58.0 mg</u>
合計	120.0 mg

5 製剤例 2

## 顆粒剤の製造

(5Z)-7-[(1R,2R,3S,5S)-2-(4-フェニルチオ)ベンゾイルアミノ-

6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-3-イル]-5-ヘプテン酸

ナトリウム (H-1c)	100.0 mg
10 ヒドロキシプロビルセルロース	30.0 mg
カルメロースカルシウム	30.0 mg
タルク	10.0 mg
ポロクサマー	20.0 mg
結晶セルロース	70.0 mg
15 トウモロコシデンプン	300.0 mg
乳糖	<u>440.0 mg</u>
合計	1000.0 mg

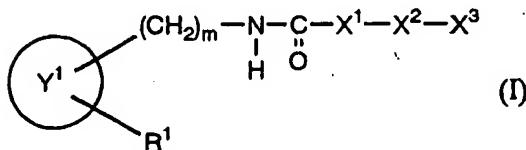
## 産業上の利用可能性

20 TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用および／またはTXA<sub>2</sub>合成酵素阻害作用を有する化合物、特に、式(I)～式(IV)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物はアミロイドβ蛋白質による神経細胞変性または軸索切断による神経細胞死に対して抑制作用を示し、中枢神経系疾患、神經変性疾患、特にアルツハイマー型痴呆症に対して有用な医薬として

25 期待できる。

## 請求の範囲

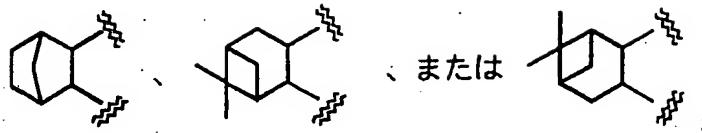
1.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用および／または $\text{TXA}_2$ 合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する中枢神経系疾患予防および／または治療剤。
- 5 2.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する中枢神経系疾患予防および／または治療剤。
- 10 3. 中枢神経系疾患が神經変性疾患である請求の範囲第1項または第2項記載の中中枢神経系疾患予防および／または治療剤。
4. 中枢神経系疾患がアルツハイマー型痴呆症である請求の範囲第1項または第2項記載の中中枢神経系疾患予防および／または治療剤。
- 15 5.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用および／または $\text{TXA}_2$ 合成酵素阻害作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する神經細胞変性または神經細胞死に対する抑制剤。
6.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用を有する化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する神經細胞変性または神經細胞死に対する抑制剤。
- 20 7. 神經細胞変性がアミロイド $\beta$ 蛋白質によるものである請求の範囲第5項または第6項記載の神經細胞変性に対する抑制剤。
8. 神經細胞死が軸索切断によるものである請求の範囲第5項または第6項記載の神經細胞死に対する抑制剤。
9.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用を有する化合物が、式(I)：



(式中、



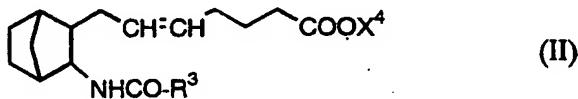
は、



、または

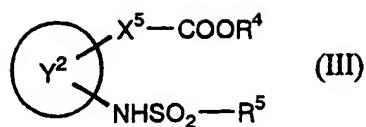
R<sup>1</sup>は-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>2</sup>または-CH  
5 =CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>は水素またはアルキル; mは0  
または1; X<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘ  
テロアリール; X<sup>2</sup>は単結合、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、  
-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NH-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-C(=N-O-CH<sub>3</sub>)-、  
-N=N-、-CH=CH-、-C(=O)-NH-、-  
10 NH-C(=O)-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、-  
O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-、-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>-NH-、または-NH-SO<sub>2</sub>-; X<sup>3</sup>は置換されていても  
よいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。)で示される  
化合物である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防  
15 および／または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤。

10. TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(II)：

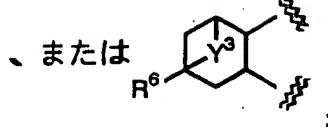
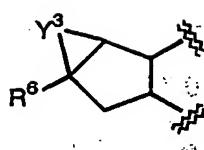
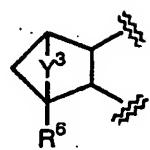
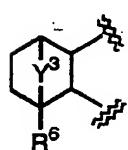
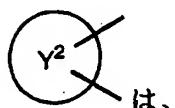


(式中、R<sup>3</sup>は置換されていてもよいヘテロアリール; X<sup>4</sup>は水素またはアルキ  
ル; 二重結合はE配置またはZ配置を表わす)で示される化合物である請求の範  
20 囲第1項～第8項のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および／または治療剤、  
または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤。

11. TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(III)：

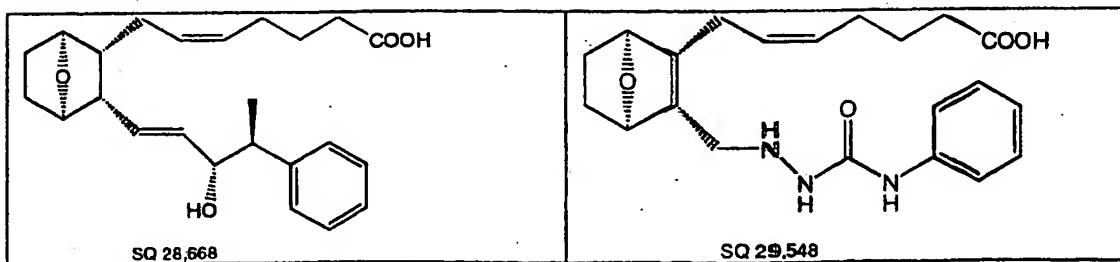


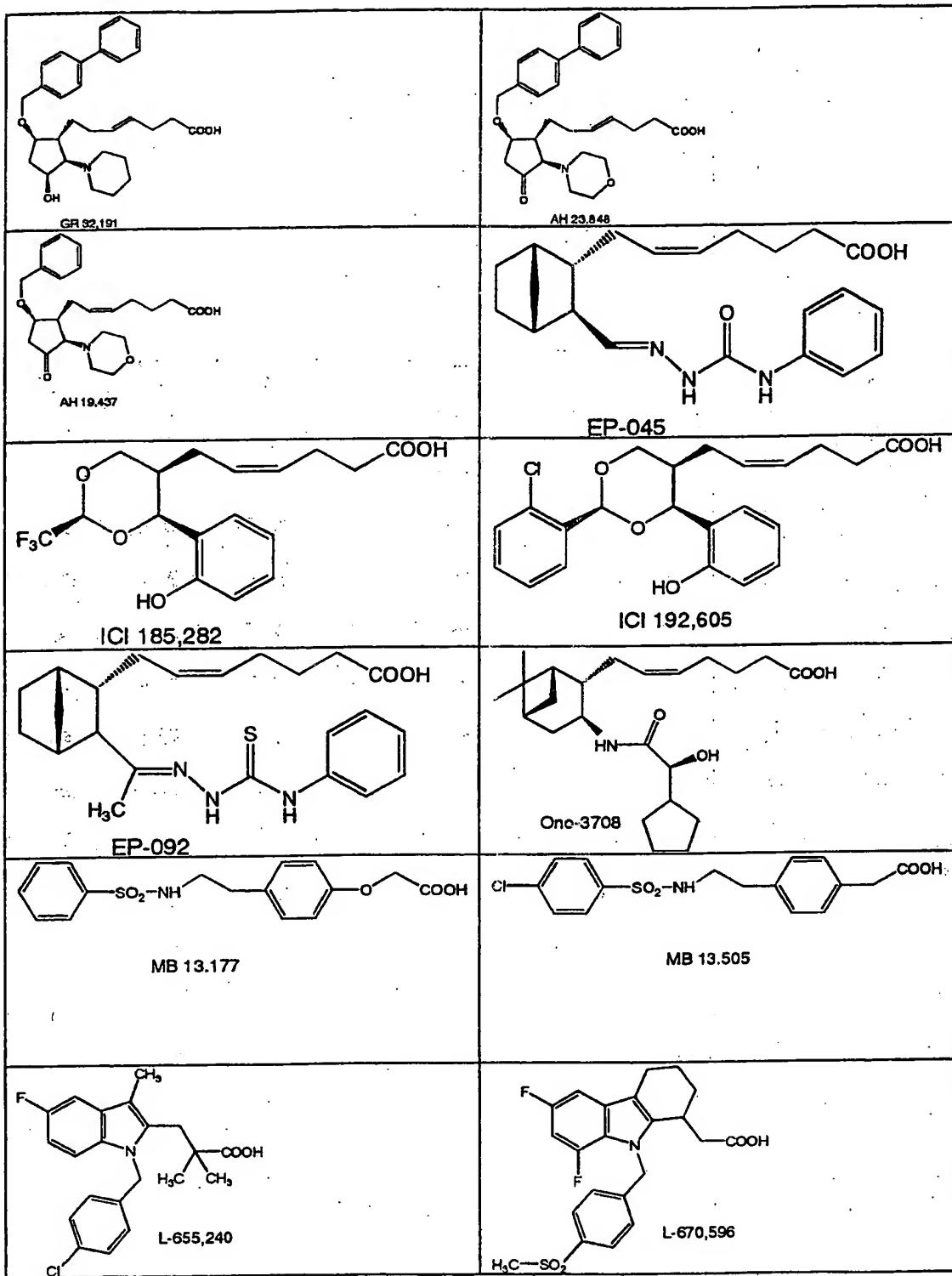
(式中、

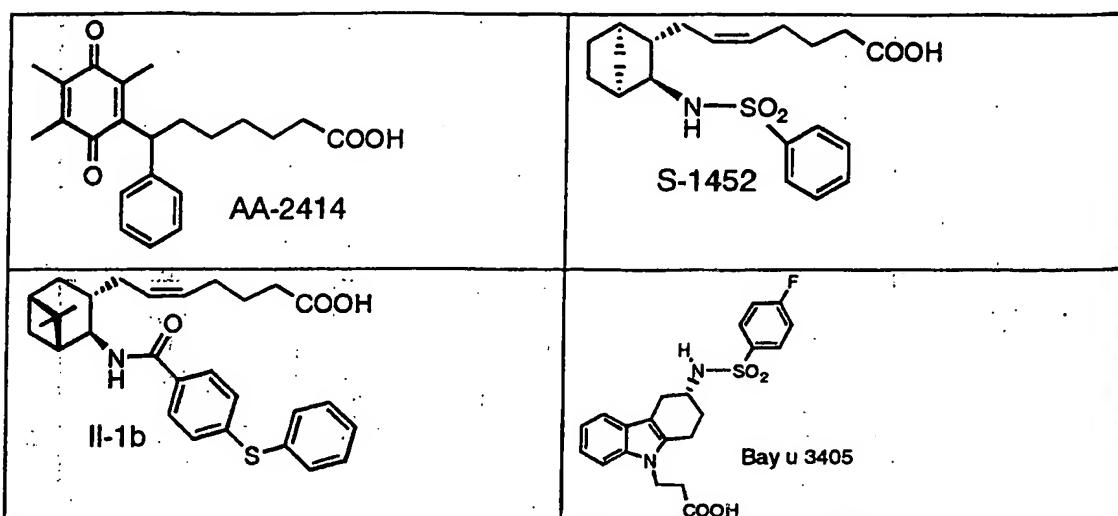


5 R<sup>4</sup>は水素またはアルキル；R<sup>5</sup>はアルキル、アルコキシ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、または置換されていてもよいヘテロアリール；R<sup>6</sup>は水素またはアルキル；X<sup>5</sup>はヘテロ原子もしくはフェニレンが介在していてもよく、オキソ基を有していてもよく、および／または不飽和結合を有していてもよいアルキレン；Y<sup>3</sup>はアルキレン、アルケニレン、酸素、または硫黄である。)で示される化合物である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の中核神経系疾患予防および／または治療剤、または神経細胞変性もしくは神経細胞死に対する抑制剤。

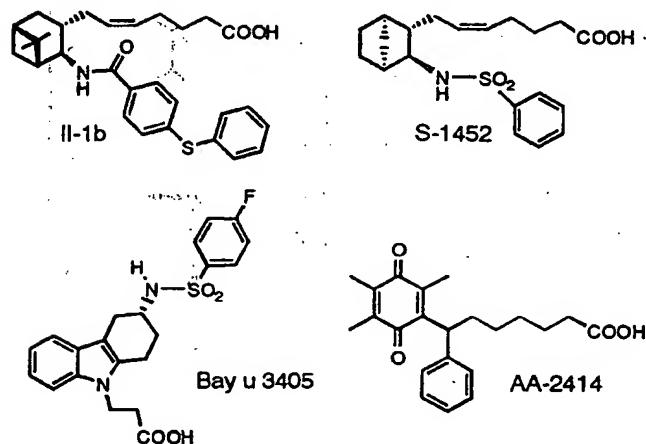
12. TXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、以下の表記載の構造式で示されるいづれかの化合物である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の中核神経系疾患予防および／または治療剤、または神経細胞変性もしくは神経細胞死に対する抑制剤。





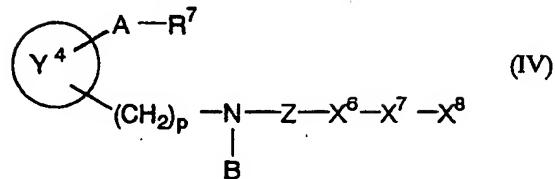


13.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用を有する化合物が、以下の構造式で示されるいずれかの化合物である請求の範囲第1項～第8項のいずれかに記載の中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤。

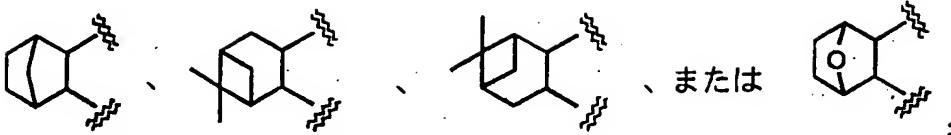


5

14. 式(IV)：

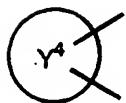


(式中、



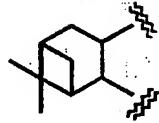
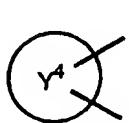
Aはヘテロ原子もしくはフェニレンが介在していてもよく、オキソ基を有していてもよく、および／または不飽和結合を有していてもよいアルキレン；Bは水素、

- 5 アルキル、アラルキルまたはアシリル；R<sup>7</sup>はCOOR<sup>8</sup>、CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>またはCO  
N(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>；R<sup>8</sup>は水素またはアルキル；R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ独立し  
て水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルキルスルホニル；X<sup>6</sup>は単結合、フェ  
ニレン、ナフチレン、チオフェンジイル、インドールジイルまたはオキサゾール  
ジイル；X<sup>7</sup>は単結合、-N=N-、-N=CH-、-CH=N-、-CH=N-、  
10 -N-、-CH=N-O-、-C=NNHCSNH-、-C=NNHCONH-、  
-CH=CH-、-CH(OH)-、-C(Cl)=C(Cl)-、-(CH<sub>2</sub>)  
q-、-C≡C-、-N(R<sup>11</sup>)-、-N(R<sup>11</sup>)CO-、-N(R<sup>11</sup>)SO<sub>2</sub>  
-、-N(R<sup>11</sup>)CON(R<sup>11</sup>)-、-CON(R<sup>11</sup>)-、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>11</sup>)-  
-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-CO-、オキサジアゾールジイ  
15 ル、チアジアゾールジイルまたはテトラゾールジイル；R<sup>11</sup>は水素またはアルキ  
ル；qは1または2；X<sup>8</sup>はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ア  
ラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、チアゾリニリ  
デンメチル、チアゾリジニリデンメチル、-CH=NR<sup>12</sup>または-N=C(R<sup>1  
3</sup>)R<sup>14</sup>；R<sup>12</sup>は水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルバモイルオキ  
20 シ、チオカルバモイルオキシ、ウレイドまたはチオウレイド；R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>  
はそれぞれ独立してアルキル、アルコキシまたはアリール；Zは-SO<sub>2</sub>-または  
-CO-；pは0または1；ただし、



を除く環状の置換基はニトロ、アルコキシ、スルファモイル、置換されていてもよいアミノ、アシリ、アシリオキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アルキル、アルキニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルキルスルホニル、シアノ、アルケニルオキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン化アルキル、アルキルチオ、 $-N=PPh_3$ 、オキソ、チオキソ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリールおよびアルキレンジオキシから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい。)で示される化合物を有効成分として含有する中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤。

15.



が、  
であり、 $X^6$ がフェニレン、チオフェンジイル、インドールジイル、またはオキサゾールジイルであり、 $X^7$ が単結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-CO-$ であり、 $X^8$ がアリールまたはヘテロアリールである請求の範囲第14項記載の中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対する抑制剤。

16. ヒトを除く哺乳動物の左右いずれかの脳内にアミロイド $\beta$ 蛋白質を注入した群と、アミロイド $\beta$ 蛋白質と被験化合物を注入した群の、該注射の後に該哺乳動物をドーパミン受容体活性化物質またはドーパミン遊離促進物質で刺激することにより誘発される該哺乳動物の回転行動の回転数を比較することを特徴とする中枢神経系疾患治療剤のスクリーニング方法。

17. 請求の範囲第16項記載のスクリーニング方法により得られる中枢神経系疾患予防および／または治療剤、または神經細胞変性もしくは神經細胞死に対

する抑制剤。

18.  $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用および／または $\text{TXA}_2$ 合成酵素阻害作用を有する化合物を投与する中枢神経系疾患の治療方法。

19. 中枢神経系疾患治療剤を製造するための $\text{TXA}_2$ 受容体拮抗作用および／または $\text{TXA}_2$ 合成酵素阻害作用を有する化合物の使用。

図1

図面

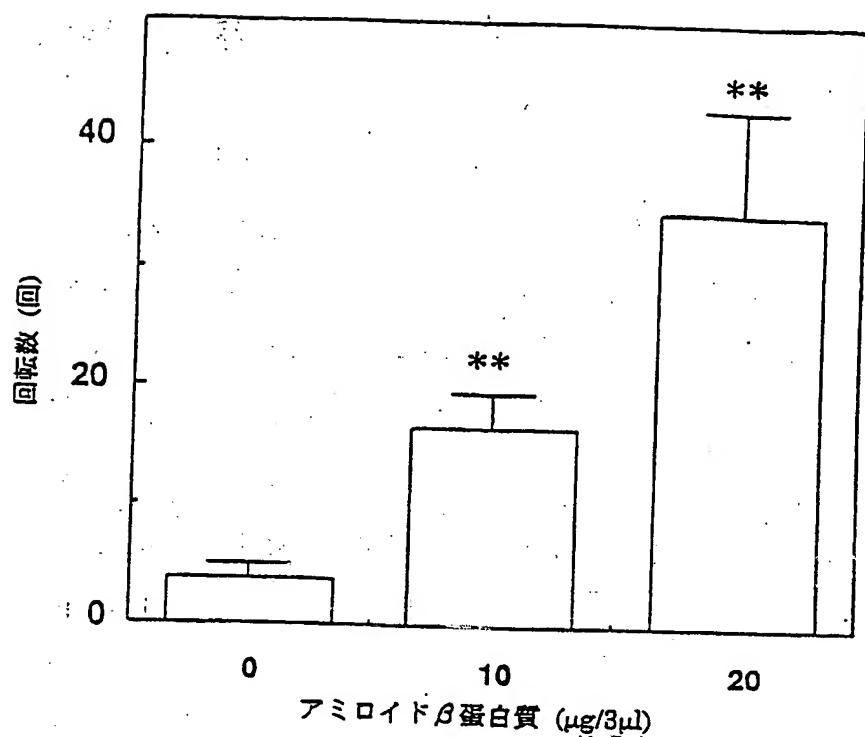


図2

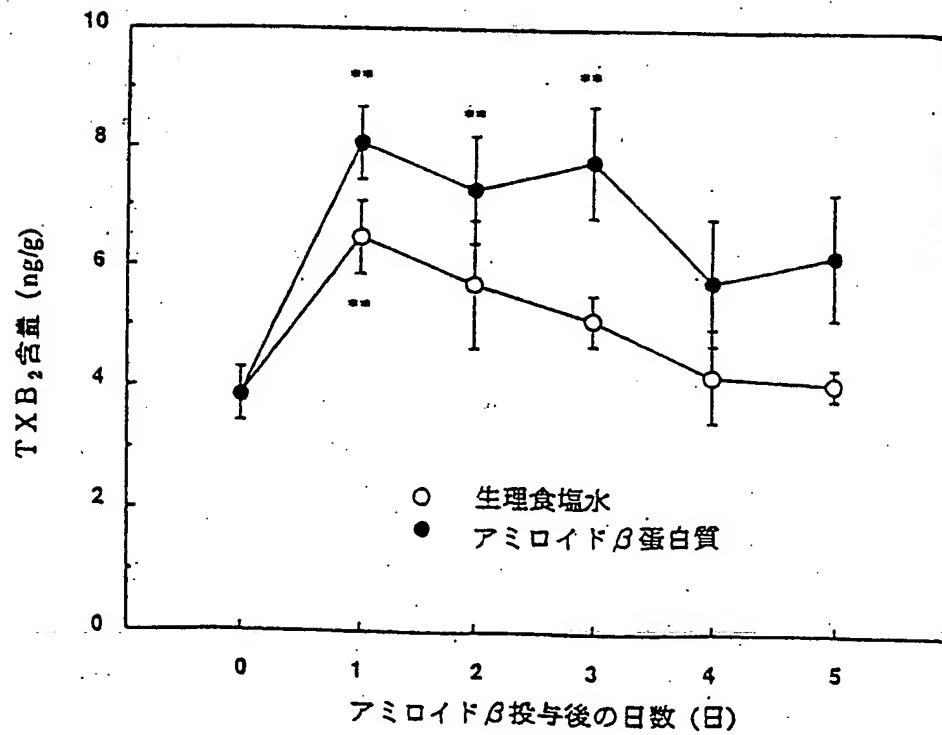


図3

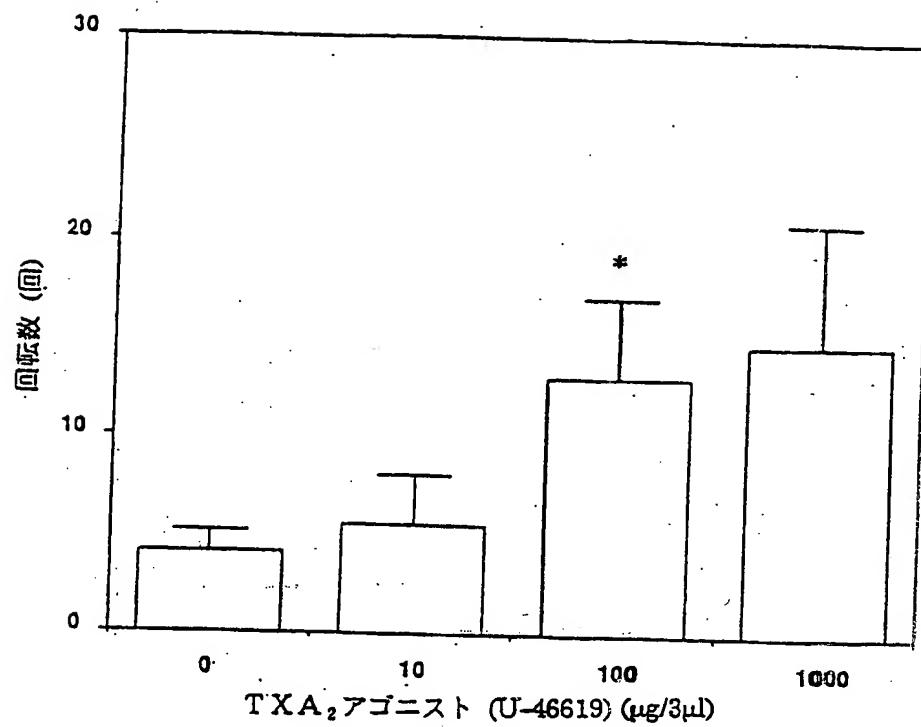


図4

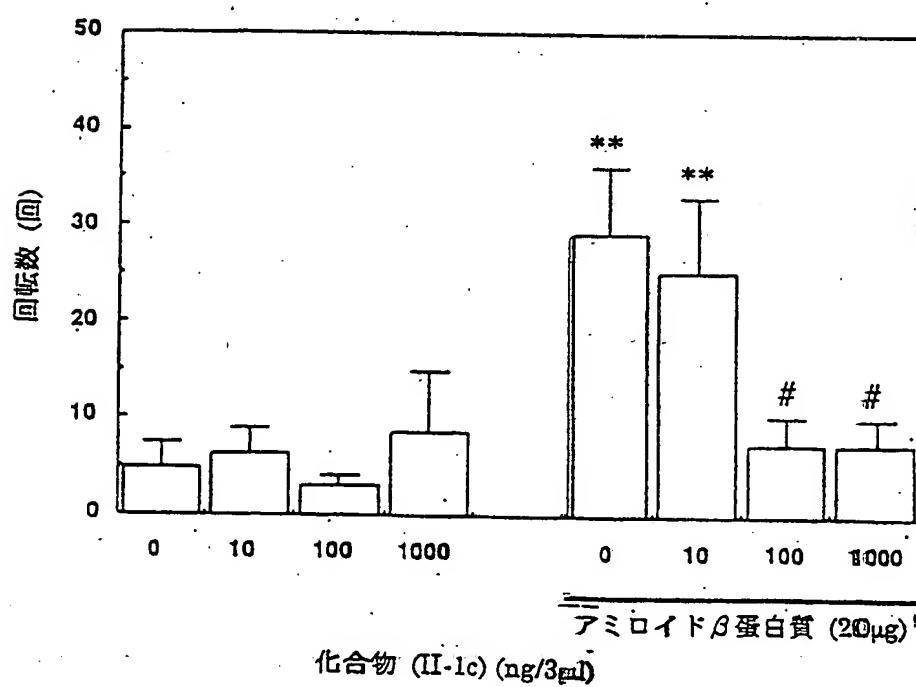


図5

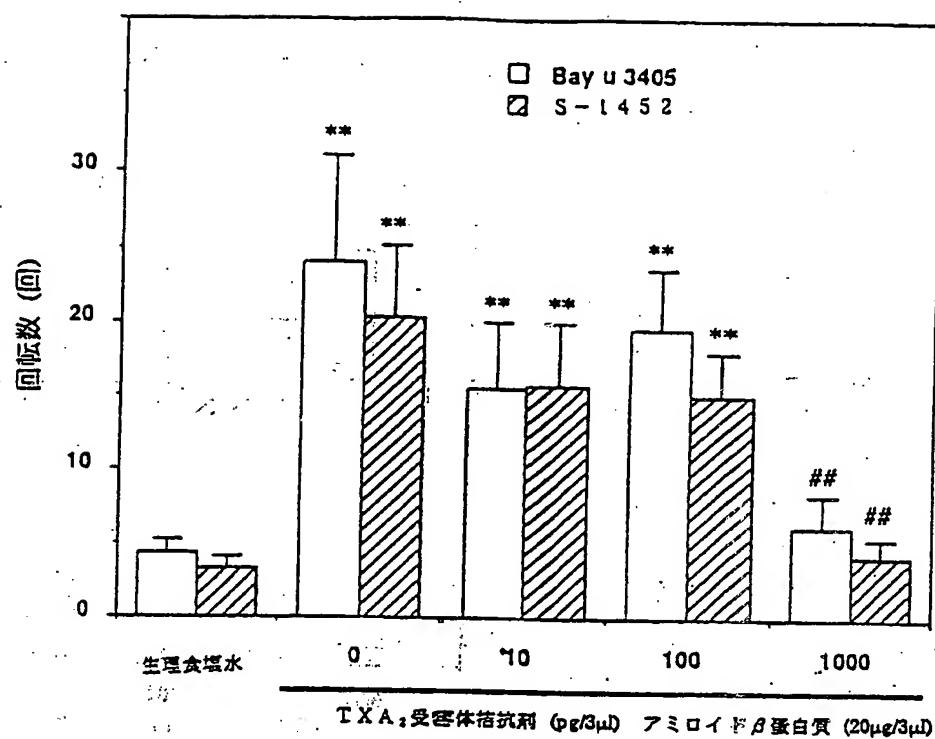


図6

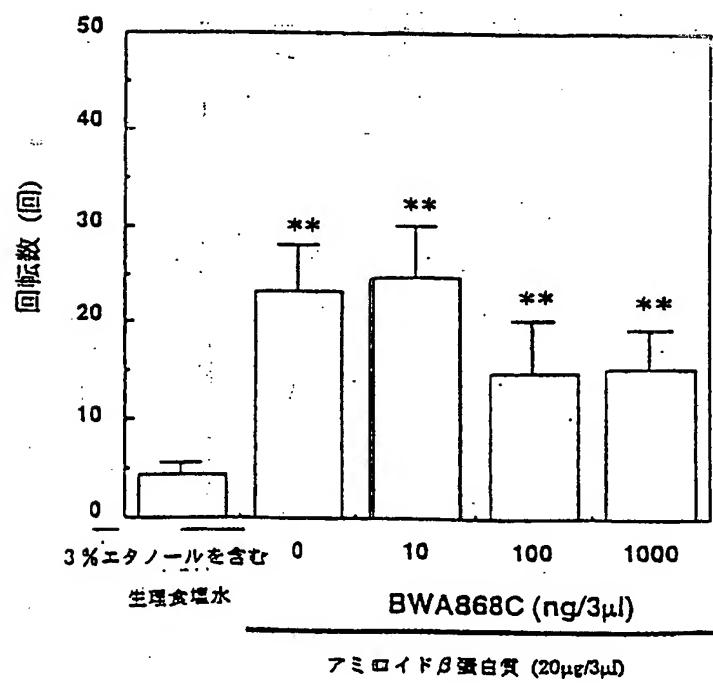


図7

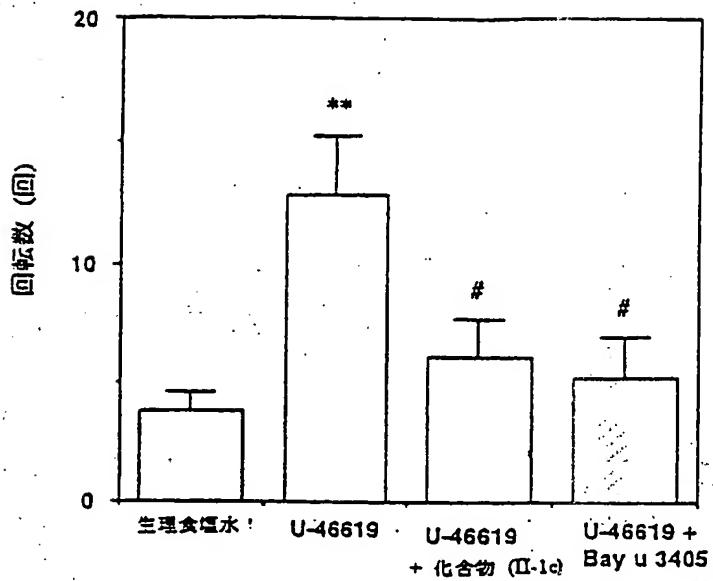


図8

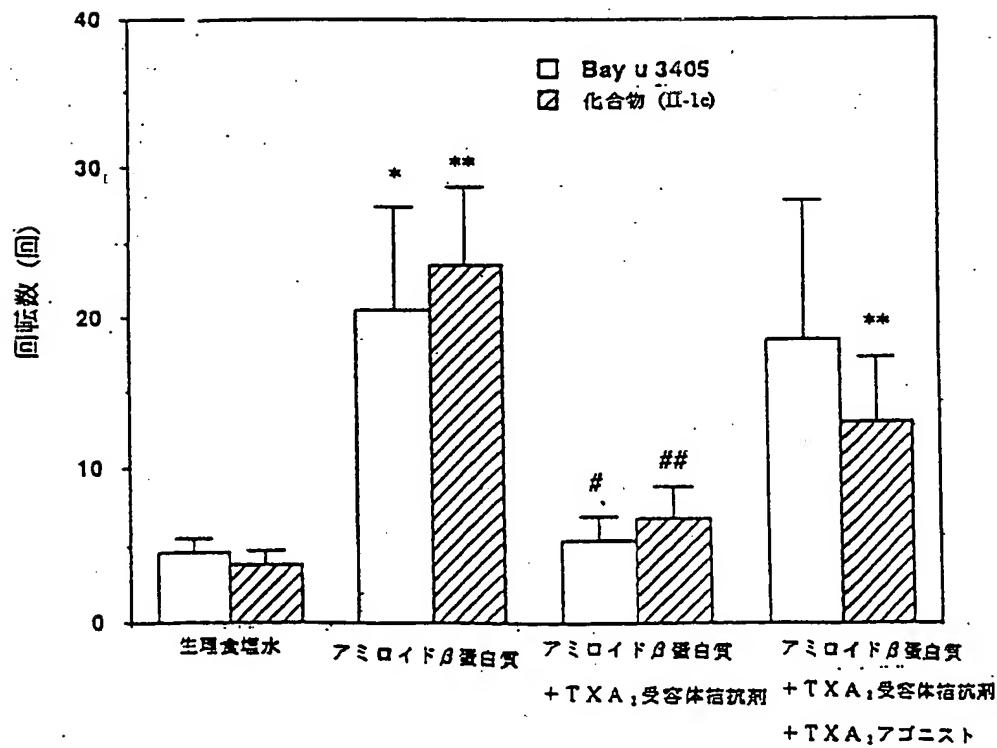


図9

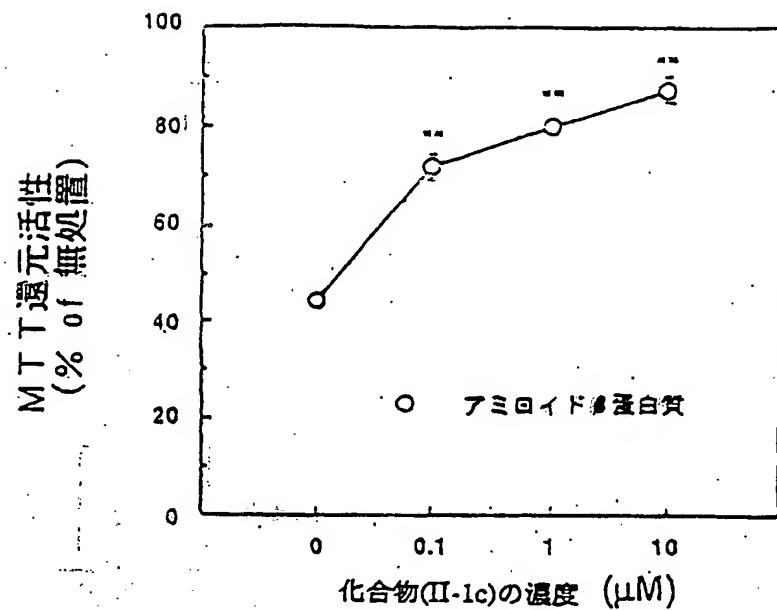
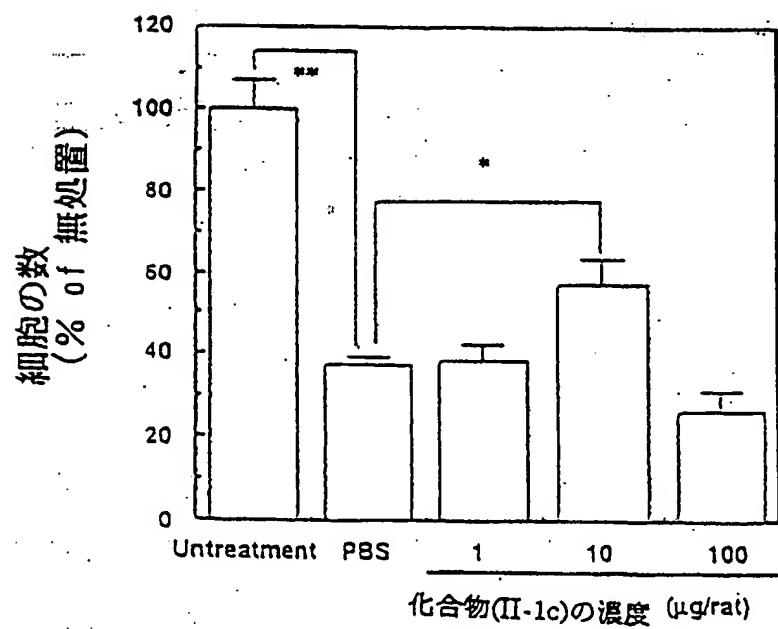


図10



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06317

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K 45/00, 31/19, 31/215, 31/357, 31/381, 31/4025, 31/4155, 31/4178, 31/427, 31/404, 31/44, 31/40, 31/445, 31/535, C07D 207/48, 207/327, 209/08, 213/75, 277/52, 277/44, 277/56, 295/08, 333/38, 333/34, 409/12, 405/04, 333/68, 409/06, 409/14, 333/40, 333/18, 333/36, 409/04, 417/12, 333/24, 417/04, 333/54, 319/06, 493/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K 45/00, 31/19, 31/215, 31/357, 31/381, 31/4025, 31/4155, 31/4178, 31/427, 31/404, 31/44, 31/40, 31/445, 31/535, C07D 207/48, 207/327, 209/08, 213/75, 277/52, 277/44, 277/56, 295/08, 333/38, 333/34, 409/12, 405/04, 333/68, 409/06, 409/14, 333/40, 333/18, 333/36, 409/04, 417/12, 333/24, 417/04, 333/54, 319/06, 493/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	THOMAS, T., et al., 'β-Amyloid-induced coronary artery vasoactivity and endothelial damage' J. Cardiovasc. Pharmacol., 1997, Vol.30, pp.517-522, Full text	1-17, 19
Y	WO, 98/20736, A1 (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA), 22 May, 1998 (22.05.98), page 14, line 23 to page 20, line 17; Fig. 12c, 13, 19, 29 & AU, 9851654, A	1-17, 19
Y	IWAMOTO, N., et al., 'The formation of prostaglandins in the postmortem cerebral cortex of Alzheimer-type dementia patients' J. Neurol., 1989, Vol.236, No.2, pp.80-84, Full text	1-15, 17, 19
Y	Hall, S. E., 'Thrombosis A2 receptor antagonists' Med. Res. Rev., 1991, Vol.11, No.5, pp.503-579, Cited in the present application, pages 529-531; table 3	1-15, 17, 19
Y	ARIMURA, A., et al., 'Characterization and localization of thromboxane A2 receptor in human and guinea-pig nasal	1-15, 17, 19

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
04 February, 2000 (04.02.00)Date of mailing of the international search report  
15 February, 2000 (15.02.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06317

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	mucosa using radiolabelled (+)-S-145' Br. J. Pharmacol., 1998, Vol.124, pp.795-803, cited in the present application; see abstract	
Y	EP, 837052, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22 April, 1998 (22.04.98), cited in the present application, Claims; see "BACKGROUND OF THE INVENTION" & WO, 97/00853, A1 & JP, 9-503724, A	1-15,17,19
Y	EP, 226346, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 24 June, 1987 (24.06.87), cited in the present application, Claims & JP, 63-139161, A & GB, 2184118, A & US, 4960909, A & US, 4976891, A	1-15,17,19
Y	DICKINSON, R. P., et al., 'Thromboxane modulating agents. 2. Thromboxane receptor antagonists derived from the thromboxane synthase inhibitor dazmegrel' Bioorg. Med Chem. Lett., 1996, Vol.6, No.14, pp.1691-1696, Full text	1,3-5,19
Y	ZHOU, L. W., et al., 'Cholinergic lesions of mouse striatum induced by AF64A alter D2 dopaminergic behavior and reduce D2 dopamine receptors and D2 dopamine receptor mRNA' Neurochemistry International, 1993, Vol.22, No.3, pp.301-11, Full text	16,17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP99/06317

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 18

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 18 relates to a method for prevention or treatment of the human body, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with PCT Article 17(2) (a)(i) and Rule 39.1(iv).

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Inventions as set forth in Claims 1 to 15 and 19 are based on an inventive idea of using thromboxane A<sub>2</sub> (hereinafter referred to as TXA<sub>2</sub>) receptor antagonists or TXA<sub>2</sub> synthase inhibitors in preventing or treating central nervous system diseases.

In contrast thereto, inventions as set forth in Claims 16 and 17 pertain, regardless of the effect of thromboxane A<sub>2</sub>, to a method for screening remedies for central nervous system disease and the remedies obtained by this screening method. Thus, these two groups of inventions differ from each other in the inventive idea.

Such being the case, it is recognized that the present application involves two or more inventions differing in the inventive idea.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/06317

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K 45/00, 31/19, 31/215, 31/357, 31/381, 31/4025, 31/4155, 31/4178, 31/427, 31/404, 31/44, 31/40, 31/445, 31/535, C07D 207/48, 207/327, 209/08, 213/75, 277/52, 277/44, 277/56, 295/08, 333/38, 333/34, 409/12, 405/04, 333/68, 409/06, 409/14, 333/40, 333/18, 333/36, 409/04, 417/12, 333/24, 417/04, 333/54, 319/06, 493/08

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' A61K 45/00, 31/19, 31/215, 31/357, 31/381, 31/4025, 31/4155, 31/4178, 31/427, 31/404, 31/44, 31/40, 31/445, 31/535, C07D 207/48, 207/327, 209/08, 213/75, 277/52, 277/44, 277/56, 295/08, 333/38, 333/34, 409/12, 405/04, 333/68, 409/06, 409/14, 333/40, 333/18, 333/36, 409/04, 417/12, 333/24, 417/04, 333/54, 319/06, 493/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	THOMAS, T., et al., 'β-Amyloid-induced coronary artery vasoactivity and endothelial damage' J. Cardiovasc. Pharmacol., 1997, Vol. 30, pp. 517-522, 全文参照	1-17, 19
Y	WO, 98/20736, A1 (UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA), 22. 5月. 1998 (22. 05. 98), 第14頁第23行 -第20頁第17行, 図12c, 13, 19, 29参照 & AU, 9851654, A	1-17, 19

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.02.00

国際調査報告の発送日

15.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

大宅 郁治

4C 9639



電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/06317

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	IWAMOTO, N., et al., 'The formation of prostaglandins in the postmortem cerebral cortex of Alzheimer-type dementia patients' J. Neurol, 1989, Vol. 236, No. 2, pp. 80-84, 全文参照	1-15, 17, 19
Y	Hall, S. E., 'Thrombosis A2 receptor antagonists' Med. Res. Rev., 1991, Vol. 11, No. 5, pp. 503-579, 本願で引用, 第529-531頁第3表参照	1-15, 17, 19
Y	ARIMURA, A., et al., 'Characterization and localization of thromboxane A2 receptor in human and guinea-pig nasal mucosa using radiolabelled (+)-S-145' Br. J. Pharmacol., 1998, Vol. 124, pp. 795-803, 本願で引用, 要約参照	1-15, 17, 19
Y	E P, 837052, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22. 4月. 1998 (22. 04. 98), 本願で引用, 請求の範囲及び「BACKGROUND OF THE INVENTION」参照 & WO, 97/00853, A1 & JP, 9-503724, A	1-15, 17, 19
Y	E P, 226346, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 24. 6月. 1987 (24. 06. 87), 本願で引用, 請求の範囲参照 & JP, 63-139161, A & GB, 2184118, A & US, 4960909, A & US, 4976891, A	1-15, 17, 19
Y	DICKINSON, R. P., et al., 'Thromboxane modulating agents. 2. Thromboxane receptor antagonists derived from the thromboxane synthase inhibitor dazmegrel' Bioorg. Med Chem. Lett., 1996, Vol. 6, No. 14, pp. 1691-1696, 全文参照	1, 3-5; 19
Y	ZHOU, L. W., et al., 'Cholinergic lesions of mouse striatum induced by AF64A alter D2 dopaminergic behavior and reduce D2 dopamine receptors and D2 dopamine receptor mRNA' Neurochemistry International, 1993, Vol. 22, No. 3, pp. 301-11, 全文参照	16, 17

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲18は、人間の予防または処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-15及び19に係る発明は、中枢神経系疾患の予防又は治療のため、トロンボキサンA2(thromboxane A2, 以下TXA2)受容体拮抗物質又はTXA2合成酵素阻害剤を用いることを発明思想とするものである。

これに対し、請求の範囲16及び17に係る発明は、トロンボキサンA2の作用とは全く無関係な、中枢神経系疾患治療剤のスクリーニング方法、及び該スクリーニング方法によつて得られた治療剤に関するものであり、両者の発明思想は異なる。

したがって、この出願には発明思想が異なる二以上の発明があると認められる。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**